creative commons
COMMONS DEED

저작자표시-비영리-변경금지 2.0 대한민국

이용자는 아래의 조건을 따르는 경우에 한하여 자유롭게

- 이 저작물을 복제, 배포, 전송, 전시, 공연 및 방송할 수 있습니다.

다음과 같은 조건을 따라야 합니다:

저작자표시. 귀하는 원저작자를 표시하여야 합니다.

비영리. 귀하는 이 저작물을 영리 목적으로 이용할 수 없습니다.

변경금지. 귀하는 이 저작물을 개작, 변형 또는 가공할 수 없습니다.

- 귀하는, 이 저작물의 재이용이나 배포의 경우, 이 저작물에 적용된 이용허락조건을 명확하게 나타내어야 합니다.
- 저작권자로부터 별도의 허가를 받으면 이러한 조건들은 적용되지 않습니다.

저작권법에 따른 이용자의 권리는 위의 내용에 의하여 영향을 받지 않습니다.

이것은 이용허락규약(Legal Code)을 이해하기 쉽게 요약한 것입니다.

Disclaimer

dCollection

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

새롭게 진단받은 당뇨병 환자에서 췌장암 관련요인 분석

연세대학교 보건대학원
역학건강증진학과 역학전공
박 선 영

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

새롭게 진단받은 당뇨병 환자에서 췌장암 관련요인 분석

지도 김 희 진 교수

이 논문을 보건학석사 학위논문으로 제출함

2016년 6월 일

연세대학교 보건대학원
역학건강증진학과 역학전공
박 선 영

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

박선영의 보건학석사 학위논문을 인준함

심사위원 김 희 건 인

심사위원 지 선 하 인

심사위원 이 우 제 인

연세대학교 보건대학원

2016 년 6 월 일

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

감사의 글

중학생으로 훌쩍 자란 큰아이가 뱃속에 있을 때 연세대학교 대학원 간호학과에 합격하고, 2 년이란 시간만 투자하면 되었는데 육아와 상근직 으로의 이동을 핑계로 공부를 접고, 다시 현재의 학업을 시작하기까지 꽤 긴 시간이 필요했습니다. 긴 시간 동안 다양한 인생공부와 스스로의 목마름으로 다시 학교에 문을 두드릴 수 있도록 응원해준 제 인생의 영원한 동반자인 사랑하는 남편과 일과 공부를 병행하는 엄마를 자랑스러워하고 기다려준 아이들, 저를 세상에 태어나게 해준 너무나 소중한 아빠, 엄마, 며느리를 딸처럼 아껴주신 시어른, 저의 평생 친구이자, 언니, 동생인 자매와 제부, 멀리서 조용히 따뜻한 마음 듬뿍 담아 응원해준 우리 아가씨와 고모부, 병원에서 제 처음을 같이해준 백만사모 식구들, 당뇨병센터에서 만난 소중한 인연인 박중열, 이우제, 이기업 교수님 외 여러 교수님, 신하림, 윤수미선생님, 효주, 윤정이, 대학원 동기 민우, 보라, 세나, 혜련, 영교 외 모든 분들께 진심으로 감사의 말씀을 드립니다. 병원에서 학교까지 짧지 않은 거리를 같이 동행한 대학원 동기 연숙선생님, 기은선생님과도 뜻깊은 이 순간을 같이 나누고 싶습니다. 학기 중간 부서이동으로 병동 업무에 충실할 수 없었음에도 따뜻한 이해와 격려로 기다려준 125 병동 식구들에게도 감사의 마음을 전합니다. 논문 주제 선정으로 고민하던 지난 학기 뜬금없는 부탁에도 흔쾌히 고민을 들어주셨던 제 논문의 부심이신 이우제 교수님, 처음 제 논문의 주제를 듣고 누구보다 많은 고민과 조언을 아끼지 않으신 김희진 지도 교수님, 예심 전 대상자 추출과정에서 생각지도 못한 난관에 봉착한 저에게 따뜻한 격려를 해주셨던 지선하 교수님께 깊은 감사의 말씀을 전합니다.

항상 하나가 끝나면 또 다른 무언가를 시작하는 부인 옆에서 누구보다 벅차고 힘들었을 텐데 든든하게 지켜준 내 남편, 다시 태어나면 간호사랑

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

결혼 하지 않겠다고 했지만, 늘 무한 지원을 아끼지 않는 멋진 사랑하는 남편에게 감사와 사랑의 마음을 전합니다.

첫 학기를 다닐 때 초등학생이었던 듬직한 딸은 이미 중학생이 되어 나에게 생각지도 못한 말들로 많은 힘을 주었고, 철부지 아들은 웃음으로 스트레스를 날려버려 주었습니다. 가장 엄마의 도움이 많이 필요한 시기를 묵묵히 기다려주고 이해해준 아이들에게 미안하고, 또 감사합니다.

일하면서 공부하는 딸에게 조금이라도 도움을 주고 싶어 매번 먹을거리에 따뜻한 마음을 가득 보내주셨던 통영에 계신 우리 부모님, 일하는 며느리 때문에 늘 바쁘셨던 시어른, 대구에서 한달에도 여러 번 먼 길 마다하지 않고 달려와 주셨던 든든한 지원군 시아버지께도 감사의 마음을 전합니다.

조용히 제 곁을 항상 지켜주실 것만 같았던 시어머님 영정에 제 작은 결실을 드립니다. 감사합니다. 어머님...

2016년 6월

박선영 올림

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

차 례

국문요약 v

Ⅰ. 서론

1. 연구의 배경 및 필요성 1
2. 연구의 목적 5

Ⅱ. 문헌고찰

1. 췌장암 위험인자 6
2. 췌장암과 당뇨병 10

Ⅲ. 연구방법

1. 연구모형(틀) 12
2. 연구대상 14
3. 변수의 선정 및 정의 16
4. 분석방법 18

Ⅳ. 결과

1. 일반적 특성 19
2. 췌장암 관련요인 27

Ⅴ. 고찰 34

Ⅵ. 결론 37

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

참고문헌 38

Abstract 50

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

표 차 례

Table 1. Demographic and behavioral characteristics of New-onset DM patients with and without pancreatic cancer 22

Table 2. Clinical characteristics of New-onset DM patients with and without pancreatic cancer 23

Table 3. Age groups between New-onset DM patients with and without pancreatic cancer 24

Table 4. BMI groups between New-onset DM patients with and without pancreatic cancer 24

Table 5. Associated factors with pancreatic cancer in New-onset DM patients by all characteristics..... 31

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

그 림 차 례

Fig 1. Research model of the study 13

Fig 2. Flowchart of the study populations 15

Fig 3. Box plot of clinical characteristics in each groups 25

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

국 문 요 약

새롭게 진단받은 당뇨병 환자에서 췌장암 관련요인 분석

췌장암 발생률은 다른 암에 비해 비교적 낮은 편이지만 췌장암의 높은 사망률 때문에 중요한 보건문제로 인식되고 있다. 췌장암 조기진단을 위한 위험인자로는 유전요인, 흡연, 음주, 제 2형 당뇨병, 만성 췌장염, O형을 제외한 A형, B형, AB형, 육류 혹은 가공육 섭취가 많은 식이, 커피 섭취, 인슐린 저항성, B형 간염 바이러스, 아스피린 복용, NSAIDs(nonsteroidal anti-inflammatory drug) 복용 등이 알려져 왔으나 아직 췌장암의 위험 인자는 명확하지 않다.

대규모 역학 연구 등 여러 연구에서 당뇨병이 췌장암의 위험 인자인 동시에 그 결과물이라는 근거를 확인 할 수 있다. 췌장암에 동반된 당뇨병의 약 반수는 발생한 지 2년 이내의 당뇨병으로 췌장암이 영상적 검사로 진단되기 수 개월 내지 2년 전에 먼저 발병하기 때문에 조기진단의 중요한 단서로 제시되고 있지만 현재까지 명확하게 알려진 선별 대상군은 없다. 본 연구는 서울 소재 일개 상급종합병원 자료를 바탕으로 새롭게 진단받은 제2형 당뇨병 환자에서 췌장암이 동반된 군과 동반되지 않은 군의 비교를 통하여 췌장암이 진단되기 수 개월에서 2년 이내에 새로 진단된 제2형 당뇨병 환자(New-onset Diabetes Mellitus)에 나타난 특성을 알아봄으로써 췌장암 관련요인을 파악하여 췌장암 고위험군에 대한 효율적인 선별검사 전략 개발의 기초자료를 제시하고자 계획한 후향적 차트리뷰 연구이다.

2001 년 1 월 1 일부터 2012 년 12 월 31 일 사이 A 병원에 내원한 전체 환자 중 20 세 이상의 당뇨병 환자 65,549 명을 선별하였고, 이들 중 2 년

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

이내 제 2 형 당뇨병이 새롭게 진단된 779 명에 대해 선정 및 제외 기준에 적합한 728 명(남 542 명, 여 186 명)을 대상으로 췌장암 관련요인을 분석하였다.

연구 대상자 중 비췌장암군은 589 명, 췌장암군은 139 명이었으며 평균 연령은 비췌장암군 52 세, 췌장암군 64 세로 췌장암군의 연령이 많은 것으로 나타났다(p<0.001). 비췌장암군의 비만도는 25.7kg/m^2 로 췌장암군 23.6kg/m^2 보다 높았으며, 비췌장암군의 공복혈당은 165mg/dL 로 췌장암군 214mg/dL 에 비해 낮았다. 총 콜레스테롤과 중성지방, 저밀도 콜레스테롤은 췌장암군이 비췌장암군에 비해 낮았으며 통계적으로 유의하였다.

혈액형의 분포는 두 군 모두 A 형이 가장 많았고 유의한 차이를 보였다. 췌장암군의 21.6%가 체중감소를 경험하여 비췌장암군 13.2%에 비해 흔했고, 당뇨병 가족력은 비췌장암군이, 암 가족력은 췌장암군이 많았다. 췌장암군에서는 흡연 과거력이 없는 경우가 40.3%로 비췌장암군 35.5%보다 높았고 유의하였다.

비췌장암군에 비해 췌장암군에 속할 오즈비는 연령 1.16(95% CI: 1.12−1.20), 공복혈당 1.01(95% CI: 1.00−1.04), 당화혈색소 0.71(95% CI: 0.57−0.88), CA19−9 3.41(95% CI: 1.75−6.67), 암 가족력이 있는 군 15.20(95% CI: 3.60−74.61)으로 통계적으로 유의하였다.

연령 60세 기준과 체질량지수에 따라 범주화 한 변수와 이외 변수를 독립변수로 지정하여 분석한 결과, 암 가족력이 있는 군의 오즈비는 11.42(95% CI: 3.43−38.04)로 연령과 체질량지수를 범주화하지 않고 분석하였을 때보다 낮아졌다. 또한, 연령과 체질량지수를 범주화하지 않은 변수를 분석하였을 때 유의하지 않았던 당뇨병 가족력이 있는 군의 오즈비가 0.26(95% CI: 0.09−0.78), C−peptide의 오즈비 0.38(95% CI: 0.19−0.79)로 유의한 관련성을 보였다.

즉 연령이 많을수록, 암 가족력이 있는 경우, 당뇨병 가족력이 없는 경우, CA19−9가 높은 경우, C−peptide가 낮은 경우, 공복혈당이 높은 경

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

우, 당화혈색소가 낮은 경우가 새롭게 진단된 제2형 당뇨병 환자에서 췌장암 관련요인임을 알 수 있었다.

이 결과는 췌장암에 대한 효율적인 고위험군 선정의 기초자료로 활용되리라 기대된다. 그러나 본 연구는 국내 일개 상급종합병원에 내원한 환자의 차트리뷰를 통해 분석한 후향적 연구로서 향후 정확한 인과관계 및 위험인자 확인을 위해서는 전향적 연구가 필요하다.

Key words: New-onset diabetes mellitus, pancreatic cancer, screening

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

Ⅰ. 서론

1. 연구의 배경 및 필요성

췌장은 해부학적으로 위와 십이지장, 간, 비장, 소장, 대장 등에 둘러싸여 있어 암의 발견이 어려운 편이다. 또한, Kim(2008)은 췌장은 다른 장기에 비해 매우 약할 뿐만 아니라 해부학적으로 간문맥, 상장간막동맥과 정맥, 복강동맥, 간동맥 등 매우 중요한 혈관의 중심에 위치에 있고 많은 림프절 및 신경절이 교차하는 특성이 있어 근치 절제라는 종양학적인 원칙에 충실하기 어렵다고 하였다. 이러한 췌장의 해부학적 특성으로 인해 췌장암 진단 당시 이미 주변 장기로 전이되어 근치적 절제가 불가능한 경우가 대부분으로 수술적 절제가 가능한 경우는 10-20% 이내이며, 80% 정도는 절제 불가능한 췌장암으로 발견된다(Chie, 2008).

절제 불가능한 췌장암은 원격전이가 있거나, 상장간막동맥, 복강동맥, 하대정맥, 혹은 대동맥을 포위 또는 침범하거나 상장간막동맥 및 간문맥을 폐쇄 시키는 경우로 정의한다 (National Comprehensive Cancer Network (NCCN), Clinical practice guideline, 2015).

전세계 췌장암 발생률은 2.4%(International Agency for Research on Cancer, 2012)로 다른 암에 비해 비교적 낮은 편이지만 미국의 경우 암관련 사망원인 4 위를 차지할 정도로 높은 췌장암의 사망률 때문에 중요한 보건 문제로 인식되고 있다(Popescu-Vâlceanu et al., 2015).

Kim(2008)은 췌장암 수술기법의 발달로 수술 절제율의 향상과 수술 후 합병증의 감소는 이루어졌으나 수술 치료 성적이 여전히 다른 고형 장기에 비해 불량하므로 조기 발견에 많은 연구와 노력이 필요하다고 하였다.

췌장암 치료에서 항암요법은 중요한 역할을 담당하고 있다. 1990 년대 부터 약 20 년간 표준치료로 사용된 gemcitabine 단독 요법을 대신하여

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

2011 년부터 gemcitabine 과 2-3 가지 약제를 이용한 항암요법과 각종 표적치료제와의 병용요법 등이 등장하고 있지만 아직까지는 만족할만한 성과가 없다(Ryu, 2015). 어떤 항암치료를 선택하던지 국소 진행성 췌장암의 경우는 평균 생존 기간이 8-12 개월, 전이성 췌장암의 경우 3-6 개월 정도이다(Kim, 2009).

Chie(2008)는 국소 진행성 췌장암이나 근치 절제술 후 방사선 치료는 항암요법과 병용하여 치료 성적 향상에 기여하여 왔으나, 최근 발표된 여러 연구에서는 방사선 치료의 효용성은 아직 논란의 여지가 있다고 하였다. 하지만, 췌장암 환자에서 수술적 절제가 불가능한 환자에게 필요한 항암요법 및 방사선 치료도 생존율 향상과 증상개선, 삶의 질 측면에서 발전되고 있는 것은 사실이다(Kim, 2009).

이러한 발전에도 불구하고, 2012 년 12 월에 발표된 국가암등록사업 연례 보고서(2010 년 암등록 통계)에 따르면 1993-1995 대비 2006-2010 년의 전체 암 5 년 생존율은 22.9%로 향상되었으나, 췌장암의 경우는 오히려 1.4% 감소된 것으로 나타났다. 췌장암의 국제적인 5 년 생존율도 전체 암 생존율 58.6-68.1%에 크게 미치지 못하는 6.7-8.8% 수준이었으며, Lee 등(2012)은 일부 조기 췌장암(1-3%)인 경우에서만 5 년 생존율이 약 60-80% 정도라고 했다. 여러 연구를 보면 췌장암의 경우 생존율을 기대할 수 있는 유일한 방법은 조기발견, 특히 췌장암이 완치 될 정도로 작을 때 발견하는 것이다(Lee, 2008; Kim, 2009; Lee et al., 2012; Ahn et al., 2013). 그러나, 조기 췌장암의 경우 증상이 거의 없기 때문에 내시경 담췌관조영술, 복부 초음파, 복부 전산화 단층촬영, 초음파 내시경, 췌관경, 췌관생검, 종양표지자 검사법 등 다양한 진단방법을 이용하여도 조기진단과 효과적인 선별검사가 어려운 질환이다(Kim et al., 2004; Geer and Brennan, 1993; Sohn et al., 2000; Lee and Choi, 2012).

췌장암의 장기 생존율을 향상시키기 위한 조기진단을 위해서는 여러 가지 검사를 시행하기에 앞서 적절한 췌장암의 고위험군을 선별하는 것이

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

중요하다. 하지만, 췌장암의 고위험군 선별을 위한 췌장암의 원인과 고위험 인자는 아직까지 명확하게 밝혀지지 않았다.

Lowenfels 와 Maisonneuve(2006)는 췌장암의 위험 인자로 흡연과 제 2 형 당뇨병을 확신할 수 있는 인자라고 하였으며 50 세 이상의 New-onset DM 중 1% 정도에서 췌장암이 발병 된다고 하였으나, 근거는 부족하다고 하였다. Hidalgo(2010)의 연구에서는 비흡연자에 비해 흡연자가 2.5-3.6 배 췌장암 위험이 높으며 흡연의 양과 기간이 길수록 위험도는 증가한다고 하였다. 또한, 흡연관련 인자를 제외하고 췌장암의 명확한 원인은 아직 밝혀져 있지 않았으며 술, 커피, 아스피린과 췌장암의 관련성은 명확하지 않고 제 2 형 당뇨병, 만성 췌장염에서 췌장암 발생률은 증가한다고 하였다. 한편, Wang 등(2006)의 연구에서 당뇨병 유병기간이 4 년 이하인 경우 췌장암 발생이 2.4 배(95% Confidence Interval(CI): 1.4-4.0) 높았으며, 췌장암이 진단되기 수개월 내지 2 년 전에 먼저 발생하는 당뇨병은 췌장암의 조기진단을 위한 중요한 단서로 보고되어, 당뇨병이 췌장암 조기진단에 역할을 할 수 있다는 주장이 제기된 바 있다(Pannala et al., 2008; Hong, 2009; Lee, 2012). 하지만 10 년 이상의 긴 유병기간을 가진 제 2 형 당뇨병이 췌장암의 위험인자로 작용한다는 연구와 반대로 제 2 형 당뇨병이 췌장암으로 인해 유발된다는 연구 등 아직까지 두 질환 사이의 선후관계에 대해 논란이 많은 실정이다. 본 연구에서는 제 2 형 당뇨병이 췌장암에 선행한 경우로 한정하여 췌장암 발생과 관련된 인자를 파악하고자 한다.

국내 당뇨병은 30 세 이상 성인인구의 12.4%(Jeon, 2015)를 차지할 정도로 매우 흔한 질환일 뿐만 아니라 직장검진, 건강검진에서 당뇨병 선별검사는 일반화 되어 무료로 시행되고 있다. 그러므로 새롭게 진단받은 제2형 당뇨병 환자에서 췌장암 조기진단 방안을 고려할 수 있을 것이다.

그러나 췌장암의 표준화 발생률은 10 만 명당 8.4 명으로 10 개 암 종 중 8 위(국가암등록사업 연례보고서, 2014)로 낮은 편이므로, 췌장암 선별검사

목적만으로 새롭게 진단받은 제 2 형 당뇨병 환자 모두를 대상으로 초음파, 컴퓨터 단층촬영 등을 비롯한 고가의 검사를 시행 하는 것은 현실적이지 않다.

따라서, 새롭게 당뇨병을 진단받은 사람들 중 췌장암 고위험군에 해당되는 대상자를 선정할 수 있다면 조금 더 효율적으로 췌장암 선별검사를 시행할 수 있을 것이다.

2. 연구의 목적

본 연구는 서울 소재 일개 상급종합병원을 방문한 20세 이상의 환자들 중 2년 이내에 새롭게 당뇨병을 진단받은 환자들을 선정하여 췌장암이 동반된 환자군(췌장암군)과 췌장암이 동반되지 않은 환자군(비췌장암군)을 비교하여 효과적인 선별검사 대상자 선정을 위한 췌장암 관련요인을 밝혀보고자 한다.

구체적인 연구의 목적은 다음과 같다.

첫째, 새롭게 진단받은 제 2형 당뇨병 환자 중 췌장암군과 비췌장암군의 인구학적 및 임상적 특성을 파악한다.

둘째, 2001년부터 2012년 사이 새롭게 진단받은 제 2형 당뇨병 환자 중 췌장암군의 유병률을 알아본다.

셋째, 새롭게 진단받은 제 2형 당뇨병 환자에서 췌장암 관련요인을 분석하여 췌장암 고위험군에 대한 효율적인 선별검사 전략 개발의 기초자료로 제시하고자 한다.

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

Ⅱ. 문헌고찰

1. 췌장암의 위험인자

미국의 경우 매년 53,070 명이 췌장암을 진단받고 진단받은 환자 대부분이 사망하고, 남녀 모두에서 암 관련 사망원인 4 위가 바로 췌장암이다(Siegel et al., 2016). 췌장암은 45 세 이후에 가파르게 상승하고, 여성에 비해 남성에서 발생률(남성:여성, 1.3:1)이 높다(Zhang et al., 2008). Ries 등(2000)은 백인보다 흑인에서 발생률이 높다고 하였으나, Ma 등(2013)은 인종간의 차이는 감소하고 있다고 하였다. 대규모 코호트 연구와 환자-대조군 연구에서 췌장암과 흡연과의 비교 위험도는 최소 1.5 배 이상이었으며, 흡연의 양이 많고 기간이 길수록 위험도는 증가한다고 하였다(Bosetti et al., 2012; Duell et al., 2002; Farrow and Davis, 1990; Ghadirian et al., 1991; Lynch, 2009; Mack et al., 1986; Nöthlings et al., 2005; Silverman et al., 1994). Fuchs 등(1996)은 대규모 전향적 연구를 통해 현재흡연과 췌장암과의 비교위험도는 2.5 배라고 했고, Silverman 등(1994)과 Fuchs 등(1996)은 금연 2 년 후 위험도는 48%까지 감소하고 10-15 년 이후에는 위험도는 비흡연자 와 동일하다고 하였다. 또한, 금연을 하게 되면 췌장암으로 인한 사망의 약 25% 감소시킬 수 있다고 하였다.

Gapstur 등(2000)은 시키고 지역의 남녀 근로자 각각 20,475명, 15,183명을 40년간 추적 관찰한 전향적 코호트 연구에서 비정상 적인 포도당 대사가 췌장암의 원인으로 작용할 수 있다고 하였다.

Alpha -Tocopherol, Beta-Carotene Cancer Prevention(1985-1988) 전향적 환자 코호트 연구에서 남성 29,133명을 최대 16.7년 추적 관찰한 결과 Stolzenberg-Solomon 등(2005)은 높은 인슐린 농도와 인슐린 저항성은 췌장암의 위험을 예측할 수 있는 인자라고 하였다. Wolpin 등(2013)

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

은 네스티드 환자-대조군 연구를 통해 췌장의 β cell 기능과 고혈당 대신 말 초의 인슐린 저항성이 독립적인 췌장암의 위험인자라고 하였다.

만성 췌장염은 췌장암의 위험 인자로 Duell 등(2012)은 2년 이상의 췌장염과 췌장암의 중등도의 관련성에도 불구하고 췌장염의 췌장암 기여위험도는 1.34%(95% CI: 0.612-2.07)로 췌장염을 예방하면 비록 작은 비율이라도 췌장암을 피할 수 있다고 하였다. Ekbom 등(1994)은 1965년부터 1983년까지 7,956명의 췌장염 입원 환자의 19년 추적관찰을 통해 표준화 발생률은 2.2%(95% CI: 1.6-2.9)로 10년 이상 추적 한 경우 남성과 여성의 비율은 비슷하고, 췌장염으로 한번 이상 입원한 경우는 표준화 발생률이 4.8%(95% CI: 1.9-9.9)로 한번 입원한 경우인 2.1%(95% CI: 1.2-3.2)보다 높은 비율을 보인다고 하였다. 알코올성과 비알코올성 만성 췌장염 환자를 대상으로 암과 사망관련 위험을 파악하기 위한 연구(Band et al., 2014)에서 추적관찰기간 내 46%가 사망하였고 만성 췌장염 환자의 Hazard ratios는 5.0(95% CI: 4.8-5.2)였고 알코올성과 비알코올성 만성 췌장암 환자의 비교는 유의하지 않았다. 또한, 만성췌장염환자가 만성 췌장염이 없는 군에 비해 암 발생 빈도가 높고 특히 췌장암관련 사망위험이 높았다.

Michaud 등(2001)은 후향적 코호트 연구인 Health Professional Follow-up 연구와 the Nurse's Health 연구를 통해 췌장암과 비만, 신체활동의 비교위험도를 분석하였다. 그 결과 비만도 30kg/m^2 이상인 군이 23kg/m^2 이하인 군에 비해 비교위험도는 1.72(95% CI: 1.19-2.48)였고, 중강도 활동군에 비해 저강도 활동군의 비교와 중강도 활동군에 비해 고강도 활동군의 비교위험도는 0.45 (95% CI: 0.29-0.70)였다. 즉, 비만인 경우 췌장암의 위험이 높았으며, 중강도 활동군이 저강도 활동군과 고강도 활동군에 비해 췌장암의 위험은 감소한다고 하였다.

혈액형의 경우 O형이 A형, AB형, B형에 비해 췌장암 위험률(adjusted hazard ratios for incident pancreatic cancer)은 각각 1.32(95% CI:

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

1.02-1.72), 1.51(95% CI: 1.02 -2.23), 1.72(95% CI: 1.25-2.38)로 O형 이 췌장암 위험률이 낮았다(Wolpin et al., 2009).

식이와 췌장암의 관련성을 연구를 보면 서구식 식이는 많은 연구(Larsson and Wolk, 2012; Silverman et al., 1998; Thiébaut et al., 2009)에서 췌장암 발병과 관련되어 있다고 하지만 Michaud 등(2005)는 대규모 코호트 연구에서 관련성이 없다고 하였다. 더불어 Rohrmann 등(2013)도 EPIC(European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition) 대상자의 고기 및 생선 소비와 췌장암의 관련성을 분석한 연구에서 WCRF(World Cancer Research Fund)의 연구결과인 붉은색 고기와 가공육이 췌장암 발병과 관련이 있다는 결과를 뒷받침 하지 않는다고 하였다.

음주와 췌장암을 살펴본 연구에서 서로 상반된 연구결과를 보여주고 있는데 Lucenteforte 등(2012)은 하루 9 잔 이상의 술을 마실 때 오즈비가 1.60(95% CI: 1.20-2.20) 증가하고 4 잔 이하 마실 경우 관련성은 관찰 할 수 없다고 하였지만 Michaud 등(2010)은 1,530 명의 췌장암군과 PanScan(Pancreatic Cancer Cohort Consortiu) 1,530 명을 비교한 네스티드 환자-대조군 연구에서 하루 60g 이상의 술(ethanol) 섭취군과 5g 이하의 술 섭취군에서 췌장암 의 관련성은 없다고 하였다. 커피섭취와 췌장암의 관련성을 살펴본 1980 년대 연구에서 커피 섭취가 췌장암과 양의 상관관계에 있다고 하였으나 이후 연구는 일관된 결과를 보여주지 못했다.

최근 Turati 등(2012)은 37 개 환자-대조군 연구와 17 개의 코호트 연구를 분석한 메타 연구에서 커피섭취와 췌장암은 관련이 없다고 하였다. 다시 말해 췌장암과 커피 및 술의 섭취는 상반된 연구결과를 보여주고 있어 아직까지 논란의 여지가 있다.

이외 아스피린과 NSAIDs(nonsteroidal anti-inflammatory drug) 복용과 췌장암의 관련성 연구(Caldas et al., 1994; Schernhammer et al., 2004)와 B 형 간염 바이러스와 췌장암의 관련성에 대한 연구(Hassan et al.,

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

2008)들을 보면 이러한 원인들이 췌장암의 위험 인자라고 하기에는 근거가 부족한 실정이다

췌장암의 위험 인자는 이러한 많은 연구에도 불구하고 아직까지 명확하게 밝혀지지 않았다.

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

2. 췌장암과 당뇨병

제 2형 당뇨병과 췌장암의 관련성은 많은 연구에서 확인되고 있으며, 두 질환의 관련성을 분석한 메타 분석 연구에서 제 2형 당뇨병이 있는 환자군이 없는 군에 비해 비교위험도가 2.08(95% CI: 1.87−2.32)로 나타났다(Batabyal et al., 2014). Pannla 등(2008)은 새롭게 진단 받은 췌장암군과 임상적으로 비슷한 대조군과의 비교 연구에서 췌장암군이 당뇨병 발생률이 높고(47% vs 7%; P<0.001) 2년 이하의 당뇨병 유병기간이 높은 비율을 보인다고 하였다(74% vs 53%; P=0.002). 또한, Chari 등(2008)은 3년 이하의 유병률을 가진 제 2형 당뇨병군이 췌장암 유병률이 의미 있게 증가하고 당뇨병의 유병기간이 짧을수록 췌장암의 위험도가 증가한다고 하였다.

췌장암 절제술 후 혈당의 변화를 조사한 연구를 보면 긴 유병기간을 가진 당뇨병 환자의 경우 수술 후에도 당뇨병은 호전이 없는 반면 최근에 발병한 당뇨병은 절반 이상에서 호전되었다(Permert et al., 1993; Pannla et al., 2008). 이는 췌장암에 동반된 새로 발병한 당뇨병은 원인보다는 이차적인 결과라는 것임을 알 수 있는 단서이다.

이러한 결과를 종합해보면 췌장암의 위험 인자로 보고되는 당뇨병은 10년 이상의 긴 유병기간에 해당되며, 당뇨병의 유병기간이 짧은 경우에는 췌장암의 원인보다는 이차적인 결과로 인식되고 있다. 하지만, 췌장암에 의해 유발된 당뇨병의 기전 역시 명확하지 않은 실정이다.

국내 연구에 따르면 췌장암환자 중 28.3%에서 당뇨병이 동반되었으며, 췌장암 환자에서 당뇨병 유병기간은 2년 이내가 가장 많았다고 보고하였다(Hong, 2009; Kim et al., 2004; Park et al., 2001). 새롭게 진단받은 제 2형 당뇨병을 췌장암의 조기 지표로 국외뿐 아니라 국내연구에서도 중요한 단서로 생각되고 있다. 하지만, 당뇨병은 세계적인 유병률이 8.3%(국제당뇨병연맹 보고서, 2013)를 차지할 정도로 매우 흔한 질환인 반면 새롭게 진단받은 제2형 당뇨병 환자 중 췌장암의 비율은 매우

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

낮으므로 당뇨병 환자 모두를 대상으로 선별검사를 시행하는 것은 권장하지 않는다.

제 2형 당뇨병 환자에서 췌장암 발병 위험이 높은 환자를 선별하기 위한 연구들이 지속적으로 이루어지고 있으며, 국내 연구에 따르면 CA19-9, Carcinoembryonic Antigen(CEA) 와 같은 종양표지자 수치가 높은 경우 (Kim, 1997), 나이가 많은 경우, 일반적인 제 2형 당뇨병 환자군에 비해 낮은 체질량지수(Body mass index, BMI), 체중감소가 있는 경우, 당뇨병의 가족력이 적은 경우(Ahn and Lee, 2013; Lee et al., 2012)에 효과적인 췌장암 선별을 위한 검사 대상군으로 적합하다고 하였다. 하지만 현재까지 명확하게 알려진 대상군은 별로 없다.

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

Ⅲ. 연구방법

1. 연구모형(틀)

본 연구는 서울 소재 일개 상급종합병원 자료를 바탕으로 새롭게 진단 받은 제 2 형 당뇨병 환자에서 췌장암 관련요인을 파악하기 위한 후향적 차트리뷰 연구이다.

자료수집을 위해 Asan Medical Ceneter Institutional Review Board (AMC IRB)에 본 연구를 위한 연구계획서와 증례기록서를 제출하여 심의 승인(AMC IRB 과제번호 2016-0090)을 받았다.

2001 년 1 월 1 일부터 2012 년 12 월 31 일 사이에 내원한 환자 중 선정 및 제외 기준에 적합한 연구 대상자를 후향적 차트리뷰를 통해 인구학적 및 임상검사 정보를 파악하여 췌장암 관련요인을 분석하였다. 연구의 틀은 Fig. 1 과 같다.

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

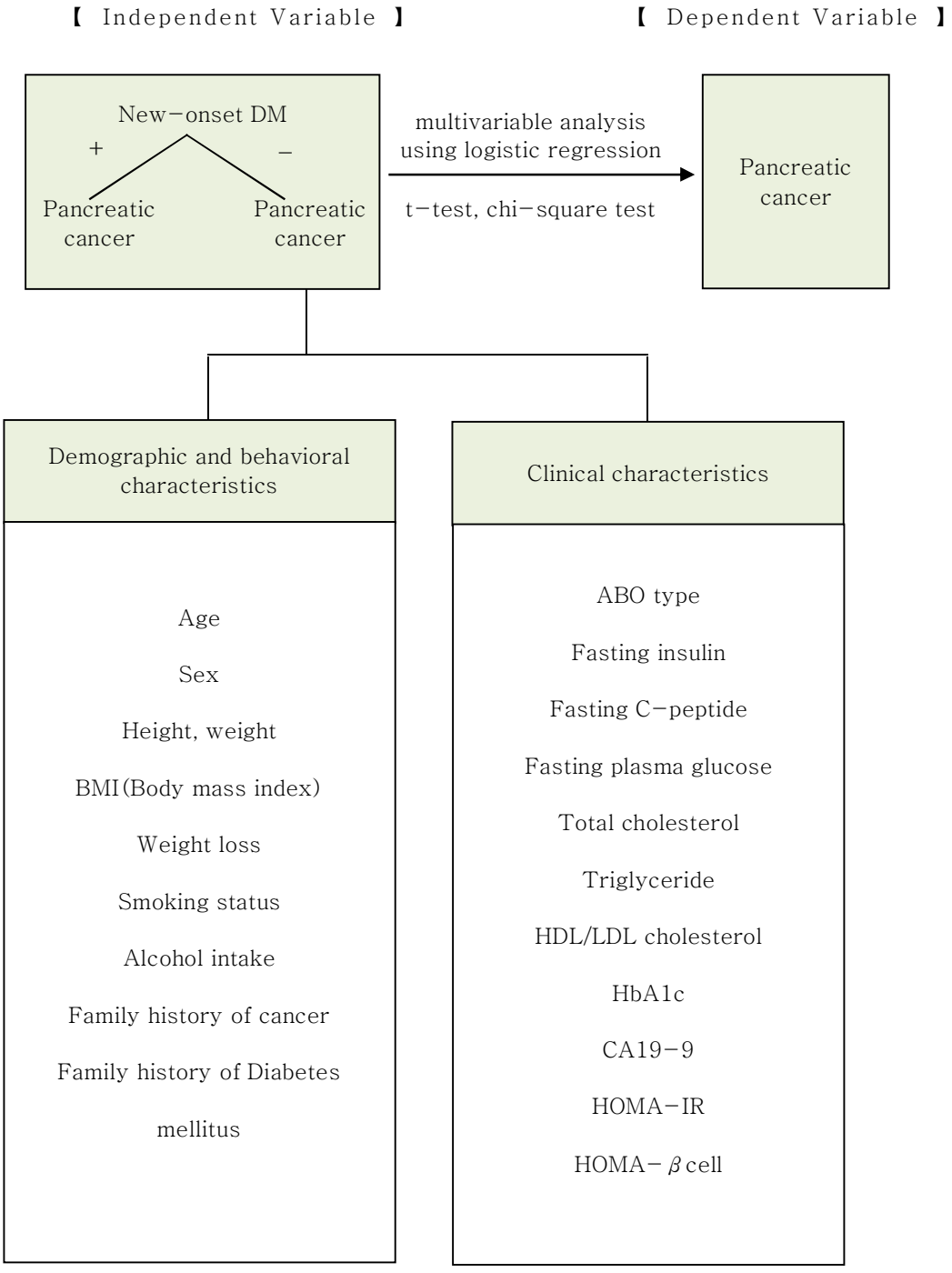

Fig. 1 Research model of the study

2. 연구대상

본 연구는 2001년 1월 1일부터 2012년 12월 31일 사이에 내원한 새롭게 진단받은 제 2형 당뇨병 환자 중 인구학적 및 임상검사 변수가 있는 만 20세 이상의 대상자 중에서 선정 및 제외기준에 적합한 728명을 대상자로 선정하였다.

1) 선정기준

차트리뷰 기준 최근 2년 이내 당뇨병 진단기준(2014년 미국당뇨병협회 기준)에 적합한 환자 중 아래 두 가지 중 하나 이상을 보유한 경우 췌장암 환자로 선정하였다.

(1) 수술 또는 세침흡인 등을 이용한 조직검사 상 확진 할 수 있는 췌장암 환자

(2) 초음파, 전산화단층촬영, 자기공명 췌담관 조영술, 내시경적 역행성 췌담관 조영술 중 췌장암의 특징적인 영상소견을 시사하는 경우

2) 제외기준

아래 항목 중 하나라도 있는 경우 대상군에서 제외하였다.

(1) 20세 미만의 남성 혹은 여성

(2) 조직검사 혹은 특징적인 영상소견을 확인 할 수 없는 췌장암 환자

(3) 제 2형 당뇨병 진단일을 확인 할 수 없는 환자

(4) 제 1형 당뇨병 환자, 임신성 당뇨병 환자

(5) 이차성(약물 혹은 이식 후 당뇨병) 당뇨병 환자

(6) 인슐린종 환자

(7) 담도암 환자, 췌장암 원발암이 아닌 환자

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

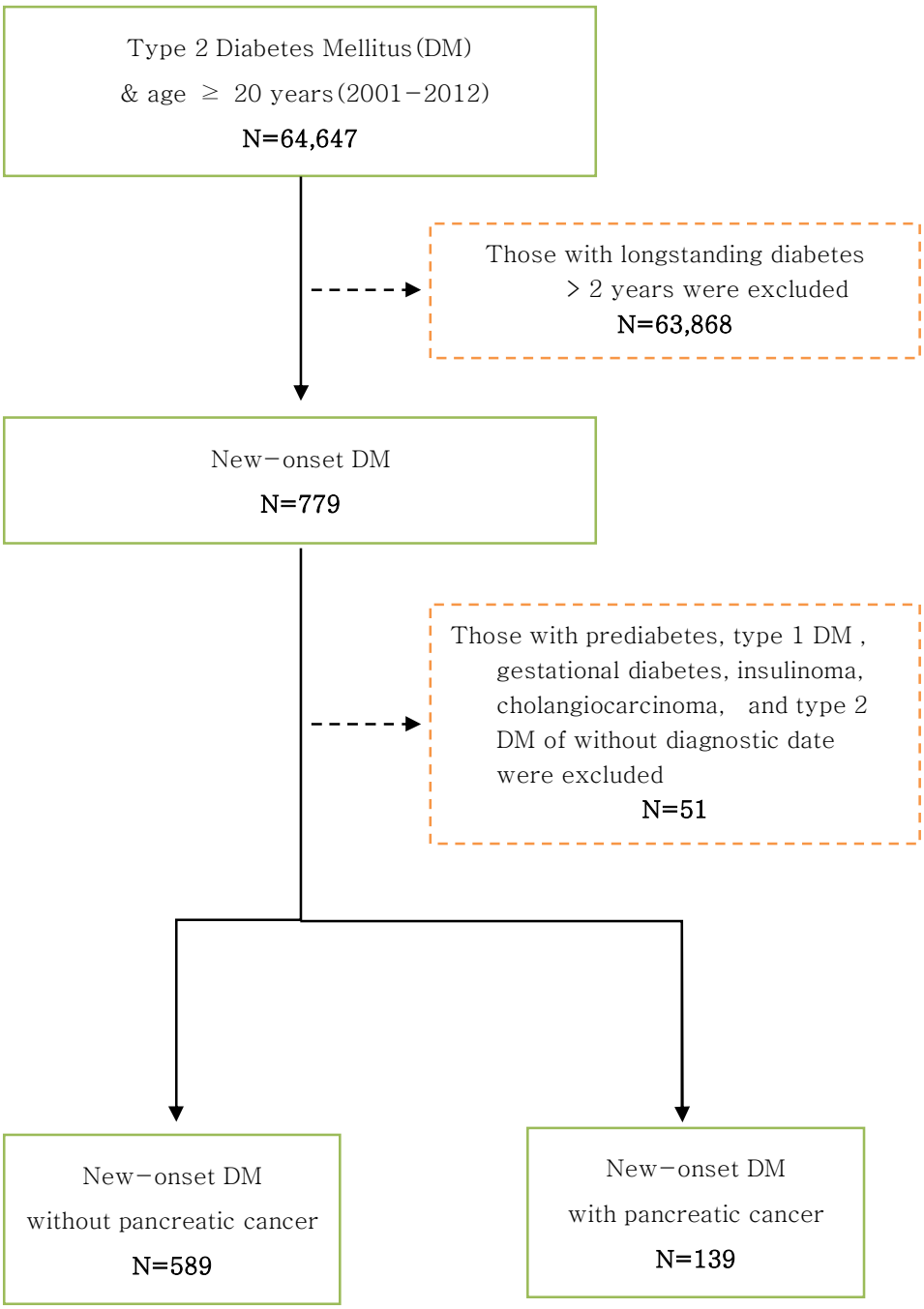

Fig. 2 Flowchart of the study populations

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

3. 변수의 선정 및 정의

새롭게 진단받은 제 2형 당뇨병 환자에서 비췌장암군과 췌장암군의 비교를 통해 췌장암 발생 관련 인자를 알아보기 위해 아래와 같이 독립변수와 종속변수를 선정하여 ABLE(Asan Biomedical Research Environment) 프로그램을 이용하여 조사하였다.

1) 독립변수

인구학적 변수와 임상검사 변수에 대한 조사 항목은 선행연구(Shon et al., 2000; Lowenfels et al., 2006; Pannala, 2008; Hong et al., 2009; Lee et al., 2012)를 참고하여 구성하였다.

(1) 인구학적 및 행동 변수

환자 인구학적 변수로 연령, 성별, 흡연력, 음주력, 당뇨병 가족력, 암 가족력, 내원시 키, 체중, 체질량지수, 체중감소 유무를 조사하였다.

연령은 제 2형 당뇨병을 새롭게 진단받은 년도를 기준으로 만 나이로 조사하였다. 흡연력과 음주력은 진단일 기준으로 입원력이 있는 환자의 경우 간호정보조사지에 있는 기록을 이용하였으며, 입원력이 없는 환자의 경우는 당뇨병 초진 외래기록지를 활용하여 전산에서 추출하였다. 이외 2006년 이전에 입원한 환자와 당뇨병 초진 외래기록지가 없는 경우는 차트리뷰를 통해 전산과 동일한 기준으로 조사하였다. 체중감소는 차트리뷰를 통해 체중감소가 있다고 기록된 경우에 있다고 정의하였다.

(2) 임상검사 변수

임상검사로 변수로는 공복혈당(fasting plasma glucose), 공복 인슐린(fasting insulin), 공복 C-peptide(fasting C-peptide), 총 콜레스테롤(total cholesterol), 고밀도 콜레스테롤(high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C), 저밀도 콜레스테롤(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C), 중성지방(Triglyceride, TG), 종양표지자 19-9(cancer antigen

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

19-9, CA19-9), 당화혈색소(Hemoglobin A1c, HbA1c), 혈액형(ABO type)을 조사하였다. 당화혈색소 신뢰도 보정을 위해 Kim(2012)을 참고하여 크레아티닌(creatinine), 헤모글로빈(hemoglobin)을 추가로 조사 하고, 제2형 당뇨병 진단시점을 기준으로 검사결과 중 진단일에 가장 가까운 결과를 선정하였다. 당뇨병이 동반된 췌장암 환자의 인슐린 저항성 평가를 위해 HOMA-IR (Homeostatic model assessment of insulin resistance index)를, 췌장 β세포의 인슐린 분비능의 지표로 HOMA- βcell을 아래 식을 이용하여 계산하였다.

HOMA-IR = [fasting plasma insulin(μIU/L) X fasting plasma glucose(mmol/L)]/22.5

HOMA-βcell = [20 X fasting plasma insulin(μIU/L)]/[fasting plasma glucose(mmol/L) - 3.5]

2) 종속변수

종속변수는 새롭게 진단받은 제 2 형 당뇨병 환자의 췌장암 동반 유무로 하였다.

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

4. 분석방법

대상자의 일반적인 특성을 비교하기 위해 범주형 변수는 카이제곱 검정(Chi-square test)을 시행하여 통계적으로 유의한 차이가 있는지 파악하였고, 연속형 변수는 독립표본 t검정(t-test)을 통해 평균과 표준편차를 알아보았다.

새롭게 진단받은 제 2 형 당뇨병 환자에서 췌장암 발병의 주요 관련 요인을 파악하기 위해 다변수 로지스틱 회귀분석(multivariable logistic regression analysis)을 실시하여 오즈비(Odds ratio:OR)와 95% 신뢰구간을 산출하였다

수집한 자료는 SPSS(version 21.0) 프로그램을 이용하여 분석하였으며 분석 하였고 통계적인 유의수준은 p 값 0.05이하로 정의하였다.

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

Ⅳ. 결과

1. 일반적 특성

새롭게 진단받은 제 2형 당뇨병 환자의 췌장암군과 비췌장암군의 일반적인 특성은 다음과 같다. 연구대상자는 췌장암군 139명, 비췌장암군 589명으로 총 728명이었다. 두 군간의 비교에서 평균 연령은 췌장암군 64세, 비췌장암군 52세로 췌장암군의 나이가 12세 많은 것으로 나타났으며 통계적으로 유의한 차이가 있었다(p<0.001).

성별의 비율을 보면 췌장암군이 남성 90명(64.7%)로 비췌장암군 남성 452명(76.7%)로 비췌장암군에서 남성이 여성에 비해 많았으며 통계적으로 유의한 차이가 있었다(p=0.005). 체질량지수의 경우 췌장암군은 23.6 kg/m^2, 비췌장암군은 25.7kg/m^2로 췌장암군의 체질량지수가 낮았으며 통계적으로 유하였으며(p<0.001), 췌장암군은 30명(21.6%), 비췌장암군은 78명(13.2%)에서 체중감소가 있었다(p=0.001). 췌장암군은 82명(59%), 비췌장암군은 315명(53.5%)에서 당뇨병 가족력이 없었고 췌장암군은 23명(16.5%), 비췌장암군은 233명(39.6%)에서 당뇨병 가족력이 있었다(p<0.001). 암 가족력의 경우는 비췌장암군이 457명(77.6%)으로 췌장암군 81명(58.3%)에 비해 암 가족력이 높은 분포를 보였으며 이는 통계적으로 유의하였다(p<0.001). 술은 비췌장암군의 경우 현재 음주가 340명(57.5%) 으로 가장 많았고, 췌장암군의 경우 한번도 술을 마시지 않은 경우가 57명(41.0%)로 가장 많았다. 한번도 담배를 피우지 않은 군의 비교에서 비췌장암군은 209명(35.5%), 췌장암군은 56명(40.3%)으로 췌장암군에서 높게 나타났으며 통계적으로 유의하였다(p<0.001) (Table 1).

공복혈당은 비췌장암군 165.9mg/dL, 췌장암군 214.8mg/dL로 췌장암

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

군에서 높게 나타났으며 통계적으로 유의한 차이가 있었다(p<0.001). 당화혈색소 역시 비췌장암군 8.1%, 췌장암군 8.2%로 췌장암군에서 높게 나타났다(p=0.327). 종양표지자인 CA19-9는 비췌장암군이 2.0U/mL로 췌장암군 4.3U/mL에 비해 낮았고 통계적으로 유의하였다(p<0.001).

인슐린 분비능력을 간접적으로 평가할 수 있는 C-peptide의 경우 비췌장암군 0.8ng/mL, 췌장암군 0.5ng/mL로 췌장암군의 경우 인슐린 분비능 수치가 낮은 것으로 나타났다(p<0.001). 공복인슐린의 경우 비췌장암군 2.1㎍IU/L, 췌장암군 2.0㎍IU/L에 비해 높게 나타났으나 통계적으로 유의하지 않았다(p=0.828). 비췌암군의 총 콜레스테롤은 199.1(mg/dL), 중성지방 188.7mg/dL, 고밀도 콜레스테롤 49.1 mg/dL, 저밀도 콜레스테롤 123.0mg/dL였으며 췌장암군은 총 콜레스테롤은 179.7 mg/dL, 중성지방 145.8mg/dL, 고밀도 콜레스테롤 44.8mg/dL, 저밀도 콜레스테롤 99.2 mg/dL로 총 콜레스테롤(p=0.004)과 중성지방 (p<0.001), 저밀도 콜레스테롤 (p<0.001)은 두 군간 비교에서 통계적으로 유의하였으나, 고밀도 콜레스테롤은 통계적으로 유의하지 않았다(p=0.150). HOMA-IR의 경우 비췌장암군은 4.0, 췌장암군은 4.1 이였으며 유의하지 않았고 (p=0.499), HOMA-βcell 역시 비췌장암군 0.01, 췌장암군 -0.07로 유의하지 않았다(p=0.705).

두 군간 혈액형의 경우 췌장암군은 A형 46명(33.1%), B형 32명(23.0%), O형 28명(20.1%), AB형 9명(6.5%)이고 비췌장암군에서 A형 193명(32.8%), B형 160명(27.2%), O형 151명(25.6%), AB형 57명(9.7%)으로 통계적으로 유의한 차이가 있었다(p<0.001)(Table 2).

60세 기준으로 연령을 범주화 한 변수를 분석한 결과 60세 이하 그룹은 췌장암군 37명(26.6%), 비췌장암군 469명(79.6%)이었으며, 60세 이상 그룹의 경우 췌장암군 102명(73.4%), 비췌장암군 120명 (20.4%)으로 췌장암군에서 60세 이상환자 군이 3배 이상 많았으며 통계적으로 유의한 차이가 있었다(p<0.001). 연령을 4그룹으로 나누어 분석한 결과도

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

양군간 비교에서 통계적으로 유의한 차이가 있었다 (p<0.001)(Table 3).

체질량지수를 저체중, 정상체중, 과체중, 비만 4그룹으로 나누어 분석한 결과 비췌장암군에서는 저체중 3명(0.5%), 정상체중 113명(19.6%), 과체중 130명(22.5%), 비만 332명(57.4%)으로 비만이 가장 많았으며, 췌장암군은 저체중 2명(1.5%), 정상체중 53명(40.2%), 과체중 30명(22.7%), 비만 47명(35.6%)으로 정상체중이 가장 많았고 통계적으로 유의한 차이가 있었다(p<0.001)(Table 4).

요약하면 췌장암군의 경우 연령은 비췌장암군에 비해 많았으며, 체질량지수는 낮았고 공복혈당은 높았으며, 총 콜레스테롤, 중성지방, 저밀도 콜레스테롤은 췌장암군이 낮았다. 당뇨병 가족력이 있는 군은 췌장암군에서 적었고 암 가족력은 비췌장암군이 많았다. 체중감소가 있었던 경우는 췌장암군이 많았으며, 현재흡연과 현재음주는 비췌장암군이 많은 것으로 나타났다(Table 1, 2).

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

Table 1. Demographic and behavioral characteristics of New-onset DM patients with and without pancreatic cancer

Characteristics	New-onset DM with PC (N=139)	New-onset DM without PC (N=589)	*P* value
	Mean±SD		
Mean age(year)	64.25±10.66	52.55±9.75	<0.001
Height(cm)	162.25±8.29(N=135)	167.01±8.08	<0.001
Weight(kg)	62.20±10.25(N=130)	71.90±11.76	<0.001
BMI(kg/m2)	23.60±3.19(N=132)	25.71±3.35	<0.001
	Number(%)		
Sex			
Men	90(64.7)	452(76.7)	0.005
Women	49(35.3)	137(23.3)	
Weight loss			
No	73(52.5)	269(45.7)	0.001
Yes	30(21.6)	78(13.2)	
Unknown	36(25.9)	242(41.1)	
Smoking status			
Never smoker	56(40.3)	209(35.5)	<0.001
Current smoker	22(15.8)	214(36.3)	
Ex-smoker	28(20.1)	123(20.9)	
Unknown	33(23.7)	43(7.3)	
Alcohol consumption			
Never drinker	57(41.0)	176(29.9)	<0.001
Current drinker	25(18)	340(57.5)	
Ex-drinker	24(17.3)	21(3.6)	
Unknown	33(23.7)	52(8.8)	
Family history of CA			
No	34(24.5)	78(13.2)	<0.001
Yes	81(58.3)	457(77.6)	
Unknown	24(17.3)	54(9.2)	
Family history of DM			
No	82(59.0)	315(53.5)	<0.001
Yes	23(16.5)	233(39.6)	
Unknown	34(24.5)	41(7.0)	

DM, diabetes mellitus; PC, pancreatic cancer; SD, standard deviation; BMI, body mass index; CA, cancer.

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

Table 2. Comparison of Clinical characteristics between New-onset DM with and without PC

Characteristics	New-onset DM with PC (N=139)	New-onset DM without PC (N=589)	*P* value
	Number(%)		
Blood type			
Type A	46(33.1)	193(32.8)	<0.001
Type B	32(23.0)	160(27.2)	
Type O	28(20.1)	151(25.6)	
Type AB	9(6.5)	57(9.7)	
Unknown	24(17.3)	28(4.8)	
	Mean±SD		
CA19-9(U/mL)(n)	4.26±2.52(121)	1.95±0.91	<0.001
Fasting insulin(μIU/L)(n)	1.98±1.10(13)	2.05±0.62	0.828
C-peptide(ng/mL)(n)	0.48±0.93(108)	0.82±0.53	<0.001
Fasting glucose(mg/dL)	214.78±122.90	165.87±64.27	<0.001
HbA1c(%)	8.22±2.02	8.05±1.82	0.327
Total-C(mg/dL)	179.71±73.95	199.14±49.36	0.004
Triglyceride(mg/dL)(n)	145.66±93.72(95)	188.72±152.29	<0.001
HDL-C(mg/dL)(n)	44.84±15.95(94)	49.08±11.47	0.150
LDL-C(mg/dL)(n)	99.20±37.45(65)	129.99±36.82	<0.001
HOMA IR(n)	4.13±1.04(13)	3.99±0.72	0.499
HOMA βcell(n)	-0.07±1.08(12)	0.01±0.73	0.705

DM, diabetes mellitus; PC, pancreatic cancer; SD, standard deviation;
Total-C, total cholesterol; HDL-C, High-density cholesterol;
LDL-C; low-density cholesterol.

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

Table 3. Comparison of age groups between New-onset DM with and without PC

Characteristics	New-onset DM with PC (N=139)	New-onset DM without PC (N=589)	*P* value
	Number(%)		
Age groups(years)			
60 <	37(26.6)	469(79.6)	<0.001
60 ≥	102(73.4)	120(20.4)	
Age groups(years)			
20-39	2(1.4)	58(9.8)	<0.001
40-59	35(25.2)	411(69.8)	
60-69	59(42.4)	89(15.1)	
70 ≥	43(30.9)	31(5.3)	

DM, diabetes mellitus; PC, pancreatic cancer;

Table 4. Comparison of BMI groups between New-onset DM with and without PC

Characteristics	New-onset DM with PC (N=139)	New-onset DM without PC (N=589)	*P* value
	Number(%)		
BMI groups(kg/m^2)			
17.9 ≤	2(1.5)	3(0.5)	<0.001
18.0-22.9	53(40.2)	113(19.6)	
23.0-24.9	30(22.7)	130(22.5)	
25.0 ≥	47(35.6)	332(57.4)	

DM, diabetes mellitus; PC, pancreatic cancer;

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

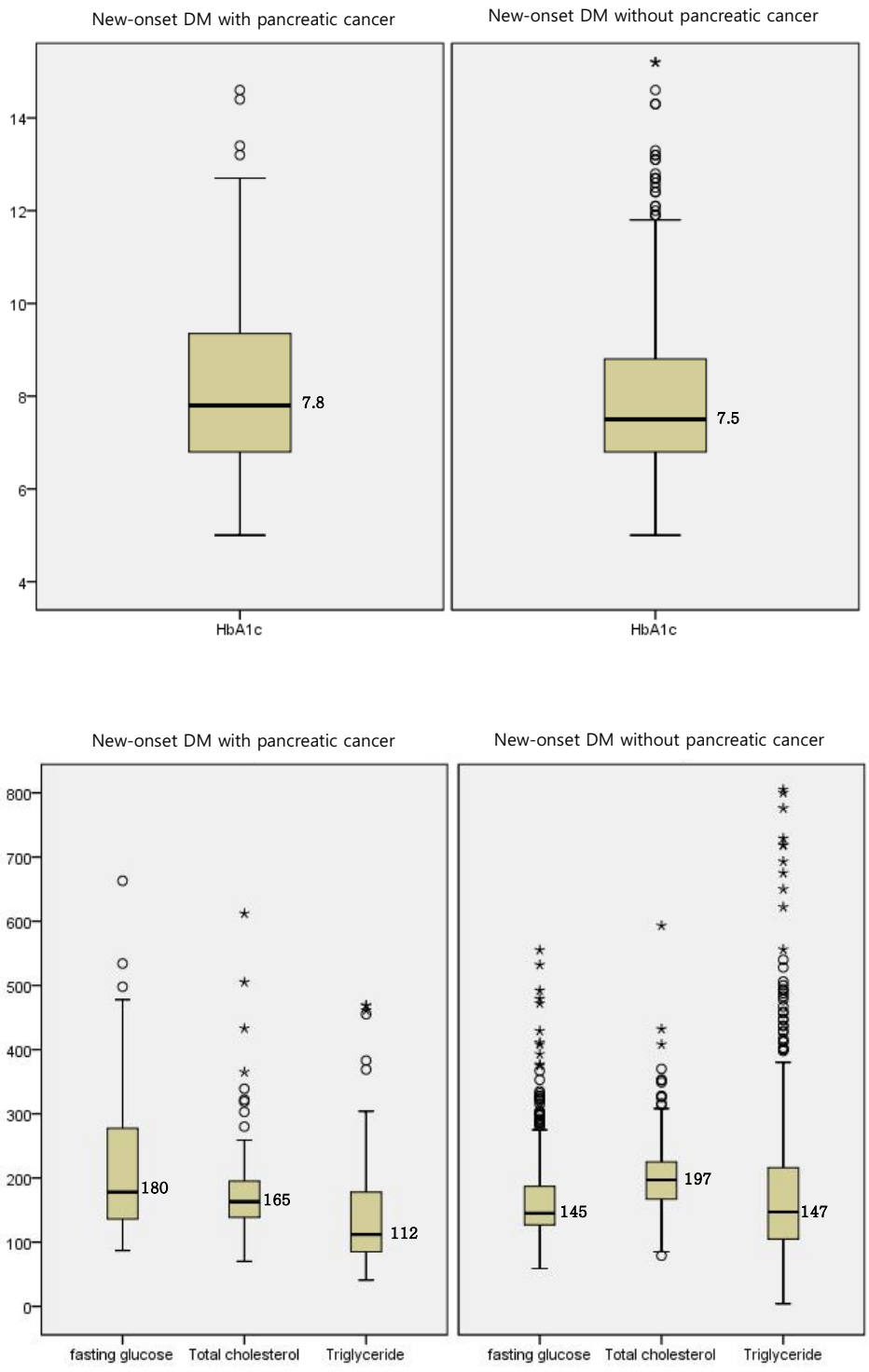

Fig. 3-1 Box plot of clinical characteristics in each groups

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

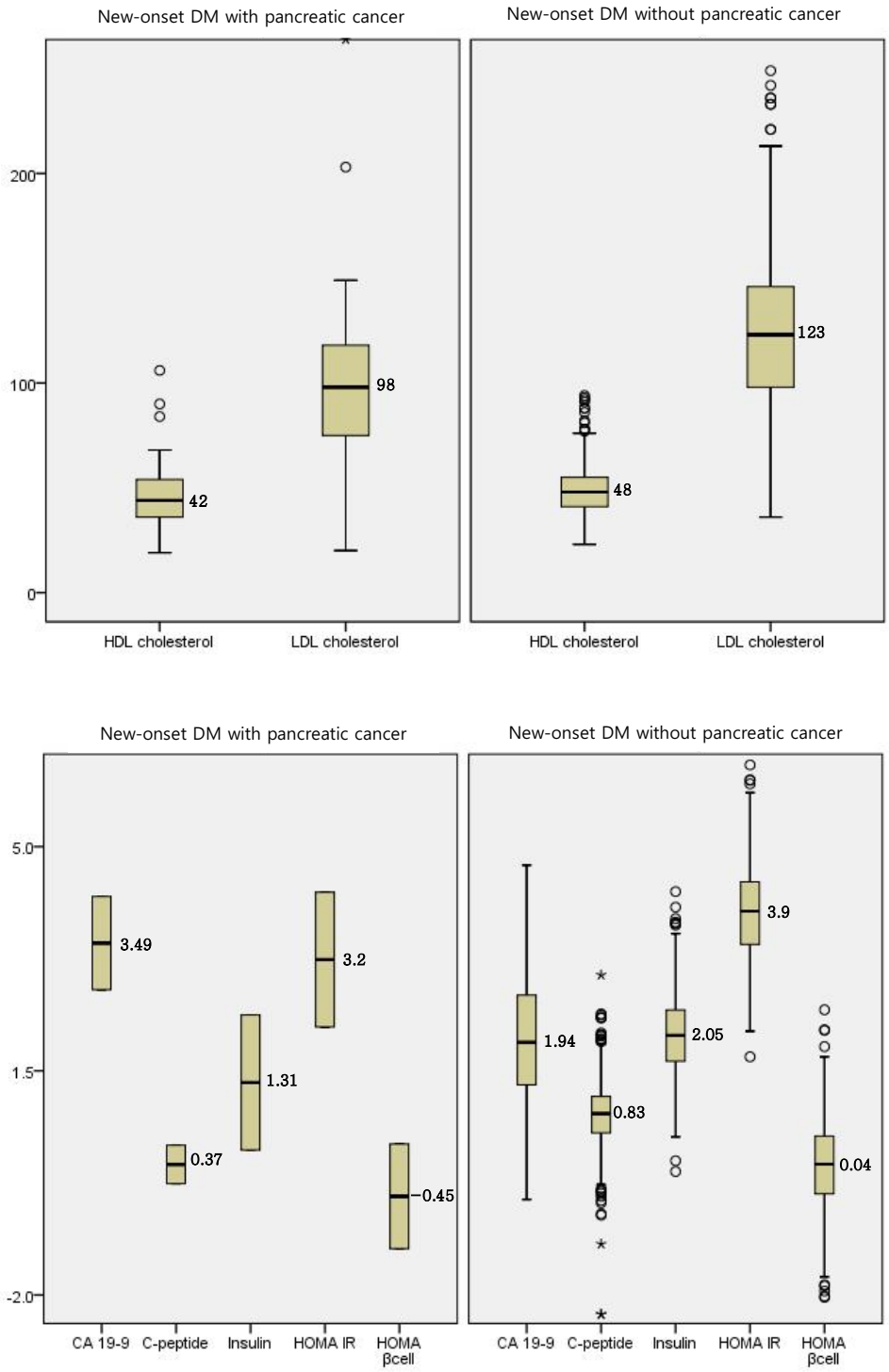

Fig. 3-2 Box plot of clinical characteristics in each groups

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

2. 췌장암 관련요인

새롭게 진단받은 제 2형 당뇨병 환자에서 각각의 독립변수들과 췌장암과의 관련성을 알아보기 위해 다변수 로지스틱 회귀분석을 실시하였다.

먼저 Model 1 에서는 성별과 연령, 공복혈당을 독립변수로 지정하여 분석하였다. 남성이 여성에 비해 췌장암군에 속할 오즈비는 0.99(95% CI: 0.62−1.60)였지만 유의하지 않았으며, 연령은 비췌장암군에 비해 췌장암군에 속할 오즈비가 1.13(95%CI: 1.10−1.16)이었다. 즉 연령이 1세 높아질수록 췌장암의 위험은 0.13배 높아졌고 통계적으로 유의하 였다(p<0.001). 공복혈당의 경우 비췌장암군에 비해 췌장암군에 속할 오즈비는 1.01(95% CI: 1.01−1.02)이었다(p<0.001).

성별과 나이, 당화혈색소, 체중감소 유무, 당뇨병 가족력, 암 가족력을 독립변수로 지정하여 분석한 Model 2 의 경우 남성이 여성에 비해 췌장암군에 속할 오즈비는 1.03(95% CI: 0.53−2.00)으로 나타났으나 유의한 차이는 보이지 않았다. 하지만 연령의 경우는 1세 높아질 때마다 췌장암 위험은 0.16배로 증가하고 유의한 것을 확인 할 수 있었다(p<0.001). 비췌장암군에 비해 췌장암군에 속할 오즈비는 당화혈색소 0.71 (95% CI: 0.57−0.88, p=0.002) 공복혈당 1.01(95% CI: 1.00−1.01, p<0.001)이었다. 체중감소가 없었던 경우는 있었던 경우에 비해 췌장암군 에 속할 오즈비가 2.40 (95% CI: 1.06−5.42), 당뇨병의 가족력이 있는 경우는 없는 경우에 비해 췌장암군에 속할 오즈비가0.35(95% CI: 0.17−0.71), 암 가족력이 있는 경우는 없는 경우에 비해 췌장암군에 속할 오즈비가 4.22(95% CI: 1.82−9.81, p=0.001)로 나타났다.

Model 2에 음주력, 흡연력, 체질량지수, 혈액형, 콜레스테롤, CA19−9, C−peptide를 추가로 보정한 Model 3에서는 비췌장암군에 비해 췌장암군에 속할 연령, 당화혈색소, 공복혈당의 오즈비는 Model 2와 큰 차이는 없었다. 암 가족력이 있는 경우는 없는 경우에 비해 췌장암군에 속할 오즈비가

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

15.20(95% CI: 3.60-74.61)로 Model 2보다 높아진 것을 확인 할 수 있었다(p<0.001). CA19-9의 경우 췌장암군에 속할 오즈비는 3.41(1.75-6.67)로 나타났고 유의하였다(p<0.001). 비췌장암군에 비해 췌장암군에 속할 총 콜레스테롤 오즈비는 0.99(95% CI: 0.97-1.02), 고밀도 콜레스테롤 오즈비는 0.98(95% CI: 0.93-1.03), 저밀도 콜레스테롤 오즈비는 0.99(95% CI: 0.96-1.02), C-peptide 오즈비는 0.85(95% CI: 0.26-2.72)로 높았으나 유의한 관련성은 없었다. 체중감소가 있는 경우는 없는 경우에 비해 췌장암군에 속할 오즈비가 0.92(95% CI: 0.16-5.32), 당뇨병 가족력이 있는 경우는 없는 경우에 비해 췌장암군에 속할 오즈비가 0.35(95% CI: 0.09-1.33)로 나타났으나 유의한 관련성은 없었다. 췌장암군에 속할 체질량지수의 오즈비는 0.85(95% CI: 0.68-1.06)였으며, 현재 음주는 한번도 음주를 하지 않은 경우에 비해 췌장암군에 속할 오즈비는 0.28(0.04-1.73), 한번도 음주를 하지 않은 경우에 비해 과거 음주의 오즈비는 5.33(95% CI: 0.55-51.37)으로 현재 음주의 오즈비가 낮은 것으로 나타났으나 유의하지 않았다. 한번도 흡연을 하지 않은 경우에 비해 현재 흡연의 경우 췌장암군에 속할 오즈비는 0.94(95% CI: 0.12-7.38), 한번도 흡연을 하지 않은 경우에 비해 과거 흡연의 경우 췌장암군에 속할 오즈비는 0.34(95% CI: 0.37-3.16)로 나타났으며 이 역시 유의한 관련성은 없었다. 혈액형과 췌장암의 관련성 분석에서는 O형에 비해 A형이 췌장암군에 속할 오즈비는 0.80(95% CI: 0.19-3.40), O형에 비해 B형이 췌장암군에 속할 오즈비는 0.26(95% CI: 0.44-1.58), O형에 비해 AB형이 췌장암군에 속할 오즈비는 1.27((95% CI: 0.14-11.56)로 높았으나 유의하지 않았다.

Model 4에서는 연령(60세 기준)과 체질량지수를 범주화한 변수 외에 성별, 체중감소 유무, 당뇨병 가족력, 암 가족력, 당화혈색소, 공복혈당을 보정하여 분석하였다. 비췌장암군에 비해 췌장암군에 속할 오즈비는 남성이 여성에 비해 0.87(95% CI: 0.43-1.75)로 나타났으며, 체중감소가 있는

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

경우는 없는 경우에 비해 2.03(0.90-4.59)로 높았으나 유의한 관련성은 없었다. 체중감소의 경우 연령과 비만도를 범주화 하지 않고 분석한 Model 2의 경우 있었던 유의한 관련성이 사라진 것을 확인 할 수 있었다. 60세 이상 군의 경우 60세 이하 군에 비해 췌장암군에 속할 오즈비가 14.54 (95% CI: 7.29-28.65), 암 가족력이 있는 경우는 없는 경우에 비해 췌장암군에 속할 오즈비가 3.77(95% CI: 1.58 -9.01)이었다. 공복혈당은 1단위 증가할 때마다 췌장암군의 위험도가0.02배로 높아졌으며 유의한 관련성을 보였다(p<0.001). 정상체중에 비해 과체중군의 경우 췌장암군에 속할 오즈비는 0.31(95% CI: 0.13-0.73)였으며(p=0.007), 정상체중에 비해 비만군의 경우 췌장암군에 속할 오즈비는 0.30(95% CI: 0.14-0.62)이었다(p=0.001). 당뇨병 가족력이 있는 경우는 없는 경우에 비해 췌장암군에 속할 오즈비가 0.35(95% CI: 0.17-0.72)로 유의한 관련성이 있었고(p=0.005), 비췌장암군에 비해 췌장암군에 속할 당화혈색소의 오즈비는 0.72(95% CI: 0.57-0.89)이었으며 유의하였다(p=0.003).

Model 4에 CA 19-9, C-peptide, 혈액형을 추가 보정하여 분석한 Model 5에서는 비췌장암군에 비해 췌장암군에 속할 오즈비는 남성이 여성에 비해 1.81(95% CI: 0.62-5.28)로 높아졌으나 Model 4와 같이 유의한 관련성은 보이지 않았다. 60세 이상의 경우 60세 이하에 비해 췌장암군에 속할 오즈비는 Model 4에 비해 낮아진 10.68(95% CI: 4.02-28.41)이었다 (p<0.001). 체질량지수를 범주화한 변수의 경우 췌장암군에 속할 오즈비는 Model 4와 큰 차이는 없었으나 Model 4에서 보이던 유의한 관련성은 보이지 않았다. 체중감소가 없는 경우에 비해 체중감소가 있을 경우 췌장암군에 속할 오즈비는 Model 4에 비해 감소한 것으로 나타났다(p= 0.782). 당뇨병 가족력이 없는 경우에 비해 있는 경우 췌장 암군에 속할 오즈비는 0.26(95% CI: 0.09-0.78)로 Model 4에 비해 감소하였고 유의하였다(p=0.016). 암 가족력이 있는 경우는 없는 경우에 비해 췌장암군에 속할 오즈비가 11.42(95% CI: 3.43-38.04)로 Model 4에 비해 높아

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

졌으며 유의한 관련성을 보였다(p<0.001). 당화혈색소와 공복혈당의 경우 췌장암군에 속할 오즈비는 Model 4과 큰 차이는 없었다. CA19-9의 경우 비췌장암군에 비해 췌 췌장암군에 속할 오즈비는 3.05(95% CI: 1.94-4.80)로 Model 3의 오즈비 3.41와 큰 차이는 없었다.

하지만 C-peptide의 경우 췌장암에 속할 오즈비는 0.38(95% CI: 0.19-0.79)로 유의한 관련성을 보였다. 비췌장암군에 비해 췌장암군에 속할 혈액형의 오즈비는 O형에 비해 A형이 0.62(95% CI: 0.19-2.00), O형에 비해 B형은 0.45(95% CI: 0.14-1.52), O형에 비해 AB형은 0.82(95% CI: 0.14-4.81)로 높았으나 유의한 관련성을 보이지 않았다(Table 5).

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

Table 5. Associated factors with pancreatic cancer in New-onset DM patients by all characteristics

Characteristic	Model Ⅰ	Model Ⅱ	Model Ⅲ	Model Ⅳ	Model Ⅴ
Sex					
women	1.0(ref)	1.0(ref)	1.0(ref)	1.0(ref)	1.0(ref)
men	0.99(0.62-1.60)	1.03(0.53-2.00)	1.03(0.53-2.00)	0.87(0.43-1.75)	1.81(0.62-5.28)
Age(year)	1.13(1.10-1.16)†	1.16(1.12-1.20)†	1.16(1.12-1.20)*		
Age groups(year)					
60 <				1.0(ref)	1.0(ref)
60 ≥				14.54(7.29-28.65)†	10.68(4.02-28.41)†
FBS(mg/dL)	1.01(1.00-1.01)†	1.01(1.00-1.01)†	1.01(1.00-1.01)†	1.02(1.01-1.02)†	1.02(1.01-1.03)†
HbA1c(%)		0.71(0.57-0.88)*	0.71(0.57-0.88)*	0.72(0.57-0.89)*	0.65(0.47-0.90)*
Weight loss					
No		1.0(ref)	1.0(ref)	1.0(ref)	1.0(ref)
Yes		2.40(1.06-5.42)*	0.92(0.16-5.32)	2.03(0.90-4.59)	1.20(0.33-4.35)
Family history of DM					
No		1.0(ref)	1.0(ref)	1.0(ref)	1.0(ref)
Yes		0.35(0.17-0.71)*	0.35(0.09-1.33)	0.35(0.17-0.72)*	0.26(0.09-0.78)*

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

Characteristic	Model Ⅰ	Model Ⅱ	Model Ⅲ	Model Ⅳ	Model Ⅴ
Family history of CA					
No		1.0(ref)	1.0(ref)	1.0(ref)	1.0(ref)
Yes		4.22(1.82-9.81)*	15.20(3.60-74.61)†	3.77(1.58-9.01)†	11.42(3.43-38.04)†
BMI			0.85(0.68-1.06)		
BMI groups					
Normoweight				1.0(ref)	1.0(ref)
Overweight				0.31(0.13-0.73)*	0.38(0.11-1.33)
Obese				0.30(0.14-0.62)*	0.57(0.19-1.73)
CA19-9			3.41(1.75-6.67)†		3.05(1.94-4.80)†
C-peptide			0.85(0.26-2.72)		0.38(0.19-0.79)*
Alcohol consumption					
Never drinker			1.0(ref)		
Current drinker			0.28(0.04-1.73)		
Ex-drinker			5.33(0.55-51.37)		
Smoking status					
Never smoker			1.0(ref)		
Current smoker			0.94(0.12-7.38)		
Ex-smoker			0.34(0.37-3.16)		

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

Characteristic	Model Ⅰ	Model Ⅱ	Model Ⅲ	Model Ⅳ	Model Ⅴ
Blood type					
Type A			0.80(0.19-3.40)		0.62(0.19-2.00)
Type B			0.26(0.44-1.58)		0.45(0.14-1.52)
Type O			1.0(ref)		1.0(ref)
Type AB			1.27(0.14-11.56)		0.82(0.14-4.81)
Total cholesterol			0.99(0.97-1.02)		
Triglyceride			1.00(0.99-1.01)		
HDL cholesterol			0.98(0.93-1.03)		
LDL cholesterol			0.99(0.96-1.02)		

* $p<0.05$, † $p<0.001$; OR: Odds Ratio; CI: Confidence Interval
FBS: fasting blood; DM: Diabetes mellitus; CA: cancer.

Model Ⅰ: Adjusted for sex, age

Model Ⅱ: Adjusted for sex, age, HbA1c, fasting glucose, weight loss, family history of Diabetes and cancer

Model Ⅲ: Adjusted for sex, age, BMI, weight loss, alcohol, smoking, family history of DM, family history of cancer, Blood type, CA 19-9, C-peptide, fasting glucose, HbA1c, Total cholesterol, Triglyceride, HDL cholesterol, LDL cholesterol

Model Ⅳ: Adjusted for sex, age groups, BMI groups, weight loss, family history of DM, family history of cancer, fasting glucose, HbA1c

Model Ⅴ: Adjusted for sex, age groups, BMI groups, weight loss, family history of DM, family history of cancer, fasting glucose, HbA1c, CA 19-9, C-peptide, Blood type

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

Ⅴ. 고찰

본 연구는 서울 소재 일개 상급종합병원 자료를 바탕으로 만 20세 이상 성인 중 새로 진단받은 제 2형 당뇨병 환자에서 췌장암군과 비췌장암군을 비교하여 췌장암 관련요인을 파악하였다.

전체 대상자의 일반적인 특성을 보면 남성이 여성에 비해 비췌장암군 76.7%, 췌장암군 64.7%로 두군 모두에서 많았고, 연령은 췌장암군이 64 세로 비췌장암군에 비해 많은 것으로 나타났으며 성별과 연령 모두 통계적으로 유의한 결과를 보였다. 성별과 연령의 경우 국내 Lee(2012)의 연구와 비슷한 결과임을 알 수 있었고, Popescu-Vâlceanu 등(2015)이 평균 연령 60-80 세 그룹에서 흔하게 발병한다 는 결과와도 비슷하였다. 60 세 이상의 연령이 췌장암그룹에서 73.3% 의 많은 비율을 차지하고 있지만 50 대의 비율도 19.4%임을 감안해볼 때 50 대 이상인 경우도 췌장암 동반 가능성에 주의를 기울일 필요가 있다.

혈액형의 분포를 보면 췌장암군에서 Hidalgo(2010)는 O 형이 다른 혈액형에 비해 적은 비율을 차지한다고 하였으나 본 연구에서는 AB 형(6.5%)이 유의하게 적은 비율을 보였다. 혈액형이 췌장암을 포함한 몇몇 소화기암의 위험인자로 관련성이 있다고 한 국외 연구 (Annese et al., 1990; Risch et al., 2010; Wolpin et al., 2015)와 다른 결과를 보였다. 이는 국가별 혈액형의 분포가 다른 만큼 해석에 있어 주의가 필요하리라 생각된다.

음주력의 경우 비췌장암그룹은 현재 음주가 57.5%로 가장 많은 비율을 차지하고 있었으나 췌장암그룹의 경우 음주를 하지 않는 비율이 41.0%로 현재음주(18.0%)와 과거음주(17.3%)에 비해 2 배 이상 높았다. 이는 췌장암 위험 인자로서의 중등도의 음주(여자 1 잔 이상, 남자 2 잔 이상)가 근거가 부족하다는 국외 연구(Lucenteforte et al., 2012; Tamacere, 2010)와 Michaud 등(2010)이 음주와 췌장암과 관련성이 없다고 한 연구

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

와도 비슷한 결과임을 알 수 있다. 하지만, 본 연구는 알코올의 양과 기간, 알코올 중단 시기 등을 조사한 것이 아니라, 음주력 무, 과거음주, 현재음주로만 나누어 분석한 결과이다.

흡연력의 경우 코호트 연구, 환자-대조군 연구, 전향적 연구 등 (Bosetti et al., 2012; Duell et al., 2002; Farrow and Davis, 1990; Fuchs et al., 1996; Ghadirian et al., 1991; Lynch, 2009; Mack et al., 1986; Nöthlings, 2005; Silverman, 1994;)에서 비교위험도는 1.5 배 이상이었으나 본 연구의 경우 비교위험도를 확인할 수는 없었고, 췌장암군이 과거흡연과 현재흡연을 합한 비율이 35.9%로 비췌장암군 57.2%보다 약 20% 이상 적은 비율을 차지하고 있었다. 또한, 췌장암의 관련 인자를 분석한 다변량 로지스틱 회귀분석 Model 4 에서 췌장암군에 속할 오즈비는 흡연력이 없는 군에 비해 현재흡연군이 2.06 배 높은 것으로 나타났으나 통계적으로 유의하지는 않았다. 본 연구에서는 음주와 마찬가지로 흡연의 양과 기간, 중단 시기 등에 대한 조사가 없어 해석에 있어 주의가 필요하다.

본 연구와 비슷한 선행 연구에서 일반적인 제 2형 당뇨병 환자군에 비해 낮은 체질량지수, 체중감소가 있는 경우, 당뇨병의 가족력이 적은 경우(Ahn and Lee, 2013; Lee et al., 2012)에 효과적인 췌장암 선별을 위한 검사 대상군으로 적합하다고 하였는데 본 연구에서도 비슷한 결과를 확인 할 수 있었다. 하지만, 췌장암군 중 비만군이 35.3%로 비교적 높은 비율을 차지하고 있어 대상자 선별에 각별한 주의가 필요한 부분이라 생각된다.

Stolzenberg-Solomon 등(2005)과 Wolpin 등(2013)이 인슐린 저항성은 췌장암의 위험을 예측할 수 있는 인자라고 하였는데 본 연구에서는 인슐린 저항성 평가를 위한 췌장암군의 대상자가 13명으로 분석에서 제외하였다.

본 연구의 제한점은 첫째, 일개 상급종합병원의 후향적 차트리뷰 자료로 시간의 선후관계, 원인과 결과를 분명하게 제시할 수 없고 새롭게 진단받은 제 2형 당뇨병과 췌장암 관련 인자 정도만 언급할 수 있다. 둘째, 환자가

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

방문한 진료과, 진료의에 따라 기록의 성실성 정도와 누락된 기록, 검사의 처방이 상이하여 깊이 있는 분석이 불가능 하였다. 예를 들어, 연구 계획 시 보고자 하였던 HOMA-IR과 HOMA -βcell은 췌장암군에서 시행된 공복 인슐린 결과가 췌장암군의 경우 13명으로 분석에 제한이 있어 다변량 로지스틱 회귀분석에서는 제외 하였다. 또한 흡연 및 음주양과 기간, 중단 시점을 대상자 모두 파악할 수 없어 해석에 있어 제한이 있다. 셋째, 체중감소 유무의 경우 당뇨병 환자가 상급종합병원을 방문하기 전 질환에 대한 자가관리의 일환으로 인위적인 체중감소를 시도 했는지에 대한 정보를 파악할 수 없어 체중감소의 인자 역시 해석에 있어 제한이 있었다.

하지만 이러한 제한점에도 본 연구에서 새롭게 진단받은 제2형 당뇨병 환자 728명 중 췌장암에 이환 된 환자 139명의 분석을 통해 2001년부터 2012년까지 유병률이 23.6%임을 알 수 있었다. 또한, 다변량 로지스틱 회귀분석을 통해 연령이 많을수록, 암 가족력이 있는 경우, 당뇨병 가족력이 없는 경우, CA19-9가 높은 경우, C-peptide가 낮은 경우, 공복혈당이 높은 경우, 당화혈색소가 낮은 경우가 비췌장암군에 비해 췌장암군에 속할 유의한 관련 인자임을 알 수 있었다. 췌장암의 낮은 유병률을 고려할 때 새롭게 진단받은 제2형 당뇨병 환자 모두를 선별 검사 대상자로 선정하는 것은 효과적이지 않으므로 본 연구의 결과가 췌장암 고위험군에 대한 효율적인 선별검사 전략 개발의 기초자료로 활용되리라 기대된다.

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

Ⅵ. 결론

전세계 췌장암 발생률은 2.4%로 다른 암에 비해 비교적 낮은 편이지만 미국의 경우 암관련 사망원인 4 위를 차지할 정도로 높은 췌장암의 사망률 때문에 중요한 보건 문제로 인식되고 있다. 췌장암 진단 당시 이미 주변 장기로 전이되어 근치적 절제가 불가능한 경우가 대부분으로 췌장암의 조기발견을 위한 위험 인자를 밝히고자 많은 연구를 시행해 오고 있다. 췌장암의 위험 인자는 이러한 많은 연구에도 불구하고 아직까지 명확하게 밝혀지지 않았다.

본 연구에서는 연구되고 있는 많은 췌장암의 위험 인자 중 췌장암이 진단되기 수개월 내지 2년 전에 먼저 발생하는 제 2 형 당뇨병 환자를 대상으로 효과적인 선별검사 대상자 선정을 위한 췌장암 발생의 관련 요인을 밝혀 보고자 하였다. 본 연구를 통해 새롭게 진단받은 제 2 형 당뇨병 환자 중 췌장암이 동반된 사람들은 나이가 많을수록, 공복혈당과 CA19-9은 높을수록, 공복 인슐린은 낮을수록, 암 가족력이 있는 경우, 당뇨병 가족력이 없는 경우에서 관련성이 있음을 확인할 수 있었다. 따라서 이러한 특성이 동반된 사람들은 췌장암에 대한 선별검사를 시행해 볼 필요가 있다. 그러나 본 연구는 국내 일개 상급종합병원 환자의 자료를 분석한 단면 연구로서 췌장암과 관련된 위험인자를 확인 할 수는 없으므로 향후 정확한 관련성 확인을 위해 전향적인 연구가 필요하다.

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

참고문헌

한국중앙암등록본부, 국가암등록사업 연례보고서(2010년 암등록통계), 보건복지부, 2012.

한국중앙암등록본부, 국가암등록사업 연례보고서(2012년 암등록통계), 보건복지부, 2014.

Ahn J, Lee JK. New-onset Diabetes as an early sign of pancreatic cancer. Korean J Gastroenterol 2013;62(5):263-6.

Annese V, Minervini M, Gabbrielli A, Gambassi G, Manna R. ABO blood groups and cancer of the pancreas. Int J Pancreatol 1990;6:81-8.

Bang UC, Benfield T, Hyldstrup L, Bendtsen F, Beck Jensen JE. Mortality, cancer, and comorbidities associated with chronic pancreatitis: a Danish nationwide matched-cohort study. Gastroenterology 2014;146(4):989-94.

Batabyal P, Vander HS, Christophi C, Nikfarjam M. Association of diabetes mellitus and pancreatic adenocarcinoma: a meta-analysis of 88 studies. Ann Surg Oncol 2014;21:2453-62.

Bosetti C, Lucenteforte E, Silverman DT, Petersen G, Bracci PM, Ji BT, Negri E, Li D, Risch HA, Olson SH, Gallinger S, Miller AB, Bueno-de-Mesquita HB, Talamini R, Polesel J, Ghadirian P, Baghurst PA, Zatonski W, Fontham E, Bamlet WR, Holly EA, Bertuccio P, Gao YT, Hassan M, Yu H, Kurtz RC, Cotterchio M,

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

Su J, Maisonneuve P, Duell EJ, Boffetta P, La Vecchia C. Cigarette smoking and pancreatic cancer: an analysis from the International Pancreatic Cancer Case-Control Consortium (Panc4). Ann Oncol 2012;23:1880-8.

Caldas C, Hahn SA, Hruban RH, Redston MS, Yeo CJ, Kern SE. Detection of K-ras mutations in the stool of patients with pancreatic adenocarcinoma and pancreatic ductal hyperplasia. Cancer Res 1994;54(13):3568-73.

Chari ST, Leibson CL, Rabe KG, Timmons LJ, Ransom J, Andrade MD, Petersen GM. Pancreatic Cancer- Associated Diabetes Mellitus: Prevalence and Temporal Association With Diagnosis of Cancer. Gastroenteology 2008;134:95-101.

Chie EK. Radiation therapy in pancreatic cancer. Korean J Gastroenterol 2008;51(2)101-10.

Duell EJ, Holly EA, Bracci PM, Liu M, Wiencke JK, Kelsey KT. A population-based, case-control study of polymorphisms in carcinogen-metabolizing genes, smoking, and pancreatic adenocarcinoma risk. J Natl Cancer Inst 2002;94:297-306.

Duell EJ, Lucenteforte E, Olson SH, Bracci PM, Li D, Risch HA, Silverman DT, Ji BT, Gallinger S, Holly EA, Fontham EH, Maisonneuve P, Bueno-de-Mesquita HB, Ghadirian P, Kurtz RC, Ludwig E, Yu H, Lowenfels AB, Seminara D, Petersen GM, La Vecchia C, Boffetta P. Pancreatitis and pancreatic cancer risk: a

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

pooled analysis in the International Pancreatic Cancer Case-Control Consortium (PanC4). Ann Oncol 2012;23:2964-70.

Ekbom A1, McLaughlin JK, Karlsson BM, Nyrén O, Gridley G, Adami HO, Fraumeni JF Jr. Pancreatitis and pancreatic cancer: a population-based study. J Natl Cancer Inst 1994;86(8):625-7.

Farrow DC, Davis S. Risk of pancreatic cancer in relation to medical history and the use of tobacco, alcohol and coffee. Int J Cancer 1990;45:816.

Fuchs CS, Colditz GA, Stampfer MJ, Giovannucci EL, Hunter DJ, Rimm EB, Willett WC, Speizer FE. A prospective study of cigarette smoking and the risk of pancreatic cancer. Arch Intern Med 1996;156:2255-60.

Gapstur SM, Gann PH, Lowe W, Liu K, Colangelo L, Dyer A. Abnormal glucose metabolism and pancreatic cancer mortality. JAMA 2000;283(19):2552-8.

Hassan MM, Li D, El-Deeb AS, Wolff RA, Bondy ML, Davila M, Abbruzzese JL. Association between hepatitis B virus and pancreatic cancer. J Clin Oncol 2008;26(28):4557-62.

H-C Popescu-Vâlceanu, R Nan, R Dragut, E Rusu, C Ionescu-Tîrgoviste, G radulian. Pancreatic cancer: epidemiology and risk factors. Proc Rom Acad Series B 2015;17(2):117-124.

Hidalgo M. Pancratic cancer. N Engl J Med 2010;362:1605-17.

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

Hong SG, Kim JS, Jung SJ, Joo MK, Lee BJ, Yeon JE, Park JJ, Byun KS, Bak YT. Prevalence of pancreatic cancer in diabetes and clinical charactistics of diabetes-associated with pancreatic cancer-comparison between diabetes with and without pancreatic cancer. Korean J Gastroenterol 2009;54:167-73.

International Agency for Research on Cancer(IARC) http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx[Cited in 12.03.2015]

International Diabetes Federation(IDF) Annual report 2013 http://www.idf.org/sites/default/files/attachments/IDF-AR 2013-final-rv.pdf

Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. CA Cancer J Clin 2011;61:69-90.

Jeon JY, Kim DJ. Need for diabetes prevention study. J Korean Diabetes 2015;16:161-7.

Geer RJ, Brennan MF. Prognostic indicator for survival after resection of pancreatic adenocarcinoma. Am J Surg 1993;165:68-72.

Ghadirian P, Simard A, Baillargeon J. Tobacco, alcohol, and coffee and cancer of the pancreas. A population-based, case-control study in Quebec, Canada. Cancer 1991;67:2664-70.

Kim DT, Oh HJ, Kim KH, Kim SM, Kim JH, Jang BI, KimTN, Chung MK. Clinical characteristics of pancreatic cancer according to the presence of Diabetes Mellitus. Korean J Gastroenterol

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

2004;43:35-40.

Kim JW. Recent treatment of pancreatic cancer. Korean J Med 2009;77:695-702.

Kim KH, Lee HS, Kim CD, Ryu HS, Hyun JH. Clinical evaluation of serum CEA and CA 19-9 in the staging of pancreatic cancer. Korean J GAstrroenterol 1997;30(3):390-6.

Kim SC. Surgical management of pancreatic cancer. Korean J Gastroenterol 2008;51:89-100.

Larsson SC, Wolk A. Red and processed meat consumption and risk of pancreatic cancer: meta-analysis of prospective studies. Br J Cancer 2012;106(3):603-7.

Lee JK. Screening and diagnosis for pancreatic cancer. Korean J Gastroenterol 2008;51:84-8.

Lee JH, Kim SA, Park HY, Lee KH, Lee KT, Lee JK, Bae JC, Kim KW. New-onset Diabetes patients need pancreatic cancer sceering? J Clin Gastroenterol 2012;46(7):58-61.

Lee KN, Choi HS. Early Diagnosis of Pancreatic Disease. Korean J Med 2012;83(1):56-61.

Lee SO. Endoscopic Early Detection of Pancreatic Cancer. Korean J Gastrointestinal Endosc 2008;37(1):366-370.

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

Lowenfels AB, Maisonneuve P. Epidemiology and risk factors for pancreatic cancer. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2006;20(2):197-209.

Lucenteforte E, La Vecchia C, Silverman D, Petersen GM, Bracci P M, Ji BT, Bosetti1 C, Li D, Gallinger S, Miller AB, Bueno-de-Mesquita HB, Talamini R, Polesel J, Ghadirian P, Baghurst P A, Zatonski W, Fontham E, Bamlet WR, Holly EA, Gao YT, Negri1 E, Hassan M, Cotterchio M, Su J, Maisonneuve P, Boffetta P, Duell EJ. Alcohol consumption and pancreatic cancer: a pooled analysis in the International Pancreatic Cancer Case-Control Consortium(PanC4). Ann Oncol 2012;23:374-82.

Lynch SM, Vrieling A, Lubin JH, Kraft P, Mendelsohn JB, Hartge P, Canzian F, Steplowski E, Arslan AA, Gross M, Helzlsouer K, Jacobs EJ, LaCroix A, Petersen G, Zheng W, Albanes D, Amundadottir L, Bingham SA, Boffetta P, Boutron-Ruault MC, Chanock SJ, Clipp S, Hoover RN, Jacobs K, Johnson KC, Kooperberg C, Luo J, Messina C, Palli D, Patel AV, Riboli E, Shu XO, Rodriguez Suarez L, Thomas G, Tjønneland A, Tobias GS, Tong E, Trichopoulos D, Virtamo J, Ye W, Yu K, Zeleniuch-Jacquette A, Bueno-de-Mesquita HB, Stolzenberg-Solomon RZ. Cigarette smoking and pancreatic cancer: a pooled analysis from the pancreatic cancer cohort consortium. Am J Epidemiol 2009; 170:403-13.

Ma J, Siegel R, Jemal A. Pancreatic cancer death rates by race among US men and women, 1970-2009. J Natl Cancer Inst

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

2013;105:1964-700.

Mack TM, Yu MC, Hanisch R, Henderson BE. Pancreas cancer and smoking, beverage consumption, and past medical history. J Natl Cancer Inst 1986;76:49-60.

Michaud DS, Giovannucci E, Willett WC, Colditz GA, Fuchs CS. Dietary meat, dairy products, fat, and cholesterol and pancreatic cancer risk in a prospective study. Am J Epidemiol 2003;157(12):1115-25.

Michaud DS, Giovannucci E, Willett WC, Colditz GA, Stampfer MJ, Fuchs CS. Physical activity, obesity, height, and the risk of pancreatic cancer. JAMA 2001;286:921-9.

Michaud DS, Skinner HG, Wu K, Hu F, Giovannucci E, Willett WC,Colditz GA, Fuchs CS. Dietary patterns and pancreatic cancer risk in men and women. J Natl Cancer Inst 2005;97(7):518-24.

Michaud DS, Vrieling A, Jiao L, Mendelsohn JB, Steplowski E, Lynch SM, Wactawski-Wende J, Arslan AA, Bas Bueno-de-Mesquita H, Fuchs CS, Gross M, Helzlsouer K, Jacobs EJ, Lacroix A, Petersen G, Zheng W, Allen N, Ammundadottir L, Bergmann MM, Boffetta P, Buring JE, Canzian F, Chanock SJ, Clavel-Chapelon F, Clipp S, Freiberg MS, Michael Gaziano J, Giovannucci EL, Hankinson S, Hartge P, Hoover RN, Allan Hubbell F, Hunter DJ, Hutchinson A, Jacobs K, Kooperberg C, Kraft P, Manjer J, Navarro C, Peeters PH, Shu XO, Stevens V, Thomas G, Tjønneland A, Tobias GS, Trichopoulos D, Tumino R, Vineis P, Virtamo J, Wallace R, Wolpin BM, Yu K, Zeleniuch-Jacquotte A,

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

Stolzenberg-Solomon RZ. Alcohol intake and pancreatic cancer: a pooled analysis from the pancreatic cancer cohort consortium (PanScan). Cancer Causes Control 2010;21(8):1213-25.

National Comprehensive Cancer Network Clinical practice guideline in oncology(NCCN guideline) Version 2. 2015 http://www.nccn.org /professionals/physician_gls/pdf/pancreatic.pdf.

National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism 2015 http://www.niaaa.nih.gov/alcohol-health/overview-alcohol-consumption/moderate-binge-drinking[Cited in 05.2015]

Nöthlings U, Wilkens LR, Murphy SP, Hankin JH, Henderson BE, Kolonel LN. Meat and fat intake as risk factors for pancreatic cancer: the multiethnic cohort study. J Natl Cancer Inst 2005;97:1458-65.

Pannala R, Leirness JB, Bamlet WR, Basu A, Petersen GM, Chari ST. Prevalence and Clinical Profile of Pancreatic Cancer-associated Diabetes mellitus. Gastroenterology 2008;134:981-7.

Permert J, Ihsel I, Jorfeldt L, von Schenck H, Arnquist HJ, Larsson J. Improved glucose metabolism after subtotal pancreatectomy for pancreatic cancer. Br J Surg 1993;80:1047-50.

Ries LA, Eisner MP, Kosary CL, Hankey BF, Miller BA, Harras A, Edwards BK. SEER Cancer statistics Review, 1973-1996. National Cancer Institute, Bethesda, 2000.

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

Risch HA, Yu H, Lu L, Kidd MS. ABO blood group, Helicobacter pylori seropositivity, and risk of pancreatic cancer: a case-control study. J Natl Cancer Inst 2010;102:502-5.

Ryu JK. Recent Advances in Palliative Chemotherapy for Unresectable Pancreatic Cancer. Korean J Gastroenterol 2015;66(3)150-3.

Rohrmann S, Linseisen J, Nöthlings U, Overvad K, Egeberg R, Tjønneland A, Boutron-Ruault MC, Clavel-Chapelon F, Cottet V, Pala V, Tumino R, Palli D, Panico S, Vineis P, Boeing H, Pischon T, Grote V, Teucher B, Khaw KT, Wareham NJ, Crowe FL, Goufa I, Orfanos P, Trichopoulou A, Jeurnink SM, Siersema PD, Peeters PH, Brustad M, Engeset D, Skeie G, Duell EJ, Amiano P, Barricarte A, Molina-Montes E, Rodríguez L, Tormo MJ, Sund M, Ye W, Lindkvist B, Johansen D, Ferrari P, Jenab M, Slimani N, Ward H, Riboli E, Norat T, Bueno-de-Mesquita HB. Meat and fish consumption and risk of pancreatic cancer: results from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. Int J Cancer 2013;132(3):617-24.

Schernhammer ES, Kang JH, Chan AT, Michaud DS, Skinner HG, Giovannucci E, Colditz GA, Fuchs CS. A prospective study of aspirin use and the risk of pancreatic cancer in women. J Natl Cancer Inst 2004;96(1):22-8.

Siegel RL, Millller KD, Jemal A. Caner Statistics, 2016. CA Cancer J Clin 2016;66-7.

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

Silverman DT, Dunn JA, Hoover RN, Schiffman M, Lillemoe KD, Schoenberg JB, Brown LM, Greenberg RS, Hayes RB, Swanson GM et al. Cigarette smoking and pancreas cancer: a case-control study based on direct interviews. J Natl Cancer Inst 1994; 86:1510-6.

Silverman DT, Swanson CA, Gridley G, Wacholder S, Greenberg RS, Brown LM, Hayes RB, Swanson GM, Schoenberg JB, Pottern LM, Schwartz AG, Fraumeni JF Jr, Hoover RN. Dietary and nutritional factors and pancreatic cancer: a case-control study based on direct interviews. J Natl Cancer Inst 1998;90(22):1710-9.

Sohn TA, Yeo CJ, Cameron JL, Koniaris L, Kaushal S, Abrams RA, Sauter PK, Coleman J, Hruban RH, Lillemoe KD. Resected adenocarcinoma of the pancreas— 616 patients: Results, outcomes, and prognostic indicators. J Gastrointest Surg 2000;4:567-79.

Stolzenberg-Solomon RZ, Graubard BI, Chari S, Limburg P, Taylor PR, Virtamo J, Albanes D. Insulin, glucose, insulin resistance, and pancreatic cancer in male smokers. JAMA 2005;294(22):2872-8.

Syrigos KN, Konstantoulakis MN, Fyssas I, Katsilambros N. Golematics BC, Autoantibodies against insulin and β islet cells in pancreatic adenocarcinoma: a possible explanation for diabetes mellitus. Int J Cancer 1996;66:624-26.

Tramacere I, Scotti L, Jenab M, Bagnardi V, Bellocco R, Rota M, Corrao G, Bravi F, Boffetta P, Vecchia CL. Alcohol drinking and

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

pancreatic cancer risk: A meta-analysis of the dose-risk relation. Int J Cancer 2010;126:1474-86.

Thiébaut AC, Jiao L, Silverman DT, Cross AJ, Thompson FE, Subar AF, Hollenbeck AR, Schatzkin A, Stolzenberg-Solomon RZ. Dietary fatty acids and pancreatic cancer in the NIH-AARP diet and health study. J Natl Cancer Inst 2009;101(14):1001-11.

Turati F1, Galeone C, Edefonti V, Ferraroni M, Lagiou P, La Vecchia C, Tavani A. A meta-analysis of coffee consumption and pancreatic cancer. Ann Oncol 2012;23(2):311-8.

Uptodate http://www.uptodate.com/contents/epidemiology-and for - exocrine-pancreatic cancer in 2016.

Wang F, Gupta S, Holly EA. Diabetes Mellitus and Pancreatic Cancer in a Population-Based Case-Control Study in the San Francisco Bay Area, California. Cancer epidemiol biomarkers prev 2006;15:1458-63.

Wolpin BM, Bao Y, Qian ZR, Wu C, Kraft P, Ogino S, Stampfer MJ, Sato K, Ma J, Buring JE, Sesso HD, Lee IM, Gaziano JM, McTiernan A, Phillips LS, Cochrane BB, Pollak MN, Manson JE, Giovannucci EL, Fuchs CS. Hyperglycemia, insulin resistance, impaired pancreatic β-cell function, and risk of pancreatic cancer. J Natl Cancer Inst 2013;105:1027-35.

Wolpin BM, Chan AT, Hartge P, Chanock SJ, Kraft P, Hunter DJ, Giovannucci EL, Fuchs CS. ABO blood group and the risk of

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

pancreatic cancer. J Natl Cancer Inst 2009;101(6):424-431.

Wolpin BM, Kraft P, Gross M, Helzlsouer K, Bueno-de-Mesquita HB, Steplowski E, Stolzenberg-Solomon RZ, Arslan AA, Jacobs EJ, LaCroix A, Petersen G, Zheng W, Albanes D, Allen NE, Amundadottir L, Anderson G, Boutron-Ruault MC, Julie E. Buring JE, Canzian F, Chanock SJ, Clipp S, Gaziano JM, Giovannucci EL , Hallmans G, Hankinson SE, Hoover RN, Hunter DJ, Hutchinson A , Jacobs K, Kooperberg C, Lynch SM, Mendelsohn JB, Michaud DS, Overvad K, Patel AV, Rajkovic A, Sanchéz MJ, Shu XO, Slimani N, Thomas G, Tobias GS, Trichopoulos D, Vineis P, Virtamo J, Wactawski-Wende J, Yu K, Zeleniuch-Jacquotte A, Hartge P, Fuchs CS. Pancreatic cancer risk and ABO blood group alleles: results from the pancreatic cancer cohort consortium. Cancer Res 2010;70:1015-23.

Zhang J, Dhakal I, Ning B, Kesteloot H. Patterns and trends of pancreatic cancer mortality rates in Arkansas, 1969-2002: a comparison with the US population. Eur J Cancer Prev 2008;17-8.

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

ABSTRACT

Related factors analysis for pancreatic cancer in patients with New-onset Diabetes Mellitus

Park Sun-Young
Graduate school of Public Health
Yonsei University, Seoul, Korea

(Directed by Professor Heejin Kimm, MD, MPH, PhD)

Objectives: Pancreatic cancer is a major problematic concern among the other cancer, despite the low incidence, it ranks eighth in a world listing of cancer mortality. Unfortunately the causes of pancreatic cancer remain unknown. Several factors have been implicated. One of factors, new-onset diabetes mellitus(DM) have a significantly increased likelihood of association with pancreatic cancer. The aim of this study was to evaluate the associated factor between New-onset DM with and without pancreatic cancer.

Methods: In this study, retrospectively reviewed medical records in

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

Asan medical center from 2001 to 2012. A total of 728 participants(139 New-onset DM with pancreatic cancer; 589 New-onset DM without pancreatic cancer) aged 20 or older were selected as our study subject. To examine the associated factors of between New-onset DM with and without pancreatic cancer, odds ratios and 95% confidence intervals(CI) were derived from multivariate logistic regression.

Results: After adjustment for demographic and clinical characteris - tics, the odds ratios(95% CI) of pancreatic cancer were 1.16(1.12-1.20)for age, 1.01(1.00-1.01)for fasting glucose, 3.41(1.75-6.67)for CA 19-9 and 15.20(3.60-74.61)for family history of cancer.

Conclusion: In this study, the associated factors for ew-onset DM with pancreatic cancer were older age, higher fasting glucose, higher CA19-9, lower hemoglobin A1c, lower BMI, lower C-peptide, family history of cancer and non family history of DM. Since such cross-sectional studies have limitations in assuring causality, further prospective studies on this topic should be carried out.

연세대학교
YONSEI UNIVERSITY

부록

주소 : 05505 서울특별시 송파구 올림픽로 43길 88 서울아산병원 TEL : 02-3010-7166, FAX : 02-3010-7318

심의결과 통지서

심의결과 통지일	2016년 01월 27일

접수번호	S2015-2204-0001					
과제번호	2016-0090					
과제명	새로 발병한 당뇨병환자에서 췌장암 조기 발견을 위한 위험인자 분석					
연구책임자	소속	간호1팀	직위	과장	성명	박선영
의뢰자	소속	IIT				
연구상세 분류	생명윤리법					
	연구대상					
	연구구분					
	연구단계					
심의종류	신규과제					
심의결과	연구개시 및 지속, 변경 사항 적용이 가능한 결과	☑ 승인		☐ 기존대로 연구지속		
	보완심의 또는 이외 신청이 필요한 결과	☐ 사경승인 ☐ 보완(재심의) ☐ 연구는 지속하나 보완 필요 ☐ 연구는 지속하나 이후 연구대상자에게 이 ☐ 승인된 연구의 조기 종료 ☐ 반려 ☐ 보완		☐ 보완(조건부) ☐ 기각 ☐ 연구는 지속하나 새로운 연구대상자 모집 ☐ 중지 ☐ 중단된 연구의 일시중지 ☐ 연구자에 대한 조치 ☐ 기타		
서류접수일	2016년 01월 07일		심의일	2016년 01월 21일		
지속심의 주기	☐ 3개월 ☑ 1년 ☐ 기타 ☐ 6개월 ☐ 면제		승인유효기간	2017년 01월 20일		

기타 심의 의견
본 위원회에서는 연구자가 제출하신 신규과제를 심의한 결과 승인하기로 결정하였습니다. 위험수준평가:Level I 위험(최소 위험 이내)

제출자료 목록 및 버전번호
연구계획서(국문)(version1.1) 증례기록서(version1.0)

임상연구심의위원회/기관생명윤리심의위원회 위원장 정증우

본 임상연구심의위원회는 국제표준화추진회의(ICH)의 약품임상시험관리기준/의료기기임상시험실시기준(KGCP) 및 생명윤리및안전에관한법률 등 관련 법규를 준수합니다. 본 연구와 이해상충관계가 있는 위원이 있을경우 해당위원은 연구의 심의에서 배제하였습니다.

ASAN MEDICAL CENTER
서울아산병원